

УДК 617.7-001.15:615.831

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ НОВЫХ МЕТОДОВ СВЕТОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ЗРИТЕЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

© 2023 г. М. В. Зуева^{1,*}, В. И. Котелин¹, Н. В. Нероева¹, Д. В. Фадеев¹, О. М. Манько²

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца” Минздрава России
105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская 14/19, Россия

² ФГБУН ГНЦ РФ “Институт медико-биологических проблем” РАН
123007 Москва, Хорошевское ш., 76А, Россия

*E-mail: visionlab@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.12.2022 г.

После доработки 14.03.2023 г.

Принята к публикации 24.03.2023 г.

Нейродегенеративные заболевания сетчатки, такие как возрастная макулярная дегенерация, глаукома, диабетическая ретинопатия остаются ведущими причинами слабовидения и слепоты в мире. Зрительная реабилитация больных, слабовидящих вследствие нейродегенеративных заболеваний сетчатки, требует решения проблем, связанных с нарушением структуры нейронных сетей и дефицитом, обеспечиваемых этими сетями зрительных функций. Несмотря на определенные успехи в применении инновационных методов терапии, актуальна разработка новых подходов к зрительной реабилитации для повышения качества жизни слабовидящих пациентов. В зрительной реабилитации широко применяют не только медикаментозные, но и разнообразные нефармакологические стратегии терапии для защиты и восстановления структуры сетчатки и ее функции. Среди них отдельную нишу занимают технологии зрительной стимуляционной терапии (фототерапии), анализ основных аспектов которых является задачей данного обзора. Вектор новых исследований в области фототерапии направлен на разработку методов, способных максимизировать пластичность зрительной системы для повышения эффективности ее защиты и восстановления при нейродегенеративной патологии. В этой связи большой потенциал в зрительной реабилитации имеют новые технологии фрактальной фототерапии.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, связанные с возрастом заболевания сетчатки, слабовидение, зрительная реабилитация, нейропластичность, фототерапия, фотобиомодуляция, биоритмы, фрактальная динамика

DOI: 10.31857/S0235009223020075, **EDN:** QTGBIU

ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания центральной нервной системы (ЦНС) нередко характеризуются глазными симптомами, предшествующими клиническим проявлениям нейродегенеративных состояний. Связанные с возрастом дегенеративные заболевания сетчатки, являющиеся ведущими причинами слепоты, такие как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), глаукома и диабетическая ретинопатия (ДР), характеризуются признаками вовлечения в патологический процесс головного мозга и разделяют с мозгом некоторые общие механизмы нейродегенерации. Отсутствие эффективной лекарственной терапии этих заболеваний делает особенно актуальным совершенствование методов зрительной реабилитации (и нейрореабилитации) для улучшения зрительных функций, от которых зависит повышение качества жизни, физической самостоя-

тельности и социализации слабовидящих пациентов.

При нейродегенеративных заболеваниях сетчатки и мозга для зрительной реабилитации широко используют не только лекарственные, но также немедикаментозные способы нейропротекции и нейрореабилитации. Разрабатываются методы терапии, основанные на внутренне присущем мозгу свойстве пластичности — его способности меняться при изменении входных сигналов от внутренней или внешней среды. Эти методы направлены на максимизацию пластичности и стимулирование репаративных способностей головного мозга и сетчатки с целью восстановления поврежденных нейронных сетей или построения новых путей для компенсации функционального и когнитивного дефицита. Среди них отдельный интерес представляют технологии зрительной сенсорной стимуляционной терапии,

основные аспекты которых обсуждаются в данном обзоре.

РИТМИЧЕСКАЯ ЭКЗОГЕННАЯ СТИМУЛЯЦИЯ И УВЛЕЧЕНИЕ МОЗГОВЫХ ВОЛН

Известна высокая чувствительность головного мозга к ритмическим воздействиям. Мозг улавливает экзогенные ритмы окружающей среды и искусственные ритмы, используемые в стимулирующей терапии, получая представления об окружающей среде и адаптируясь к ней. После первого описания Хансом Бергером электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в 1929 г. (Berger, 1929), последующие многочисленные исследования документировали синхронизацию доминирующего ритма электрической активности головного мозга с ритмом внешнего воздействия (Barlow, 1957; 1960; Lazarev et al., 2001; Huang, Charyton, 2008; Tang et al., 2014; Zhang et al., 2016; Хараузов и др., 2021). Влияние внешнего ритма на ЭЭГ связывают с феноменом “увлечения мозговых волн” (Tang et al., 2014; Zhang et al., 2016; Srinivasan et al., 2020). Воздействие светового ритма на ЭЭГ может быть опосредовано первичным воздействием света на фоторецепторы с последующим влиянием на временную структуру и паттерн активности нейронов на всем зрительном пути.

Ритмы активности мозга, нарушенные в определенных диапазонах, могут служить селективной мишенью стимуляционной терапии. Известно, например, что клинические симптомы болезни Паркинсона (БП) и поведенческие нарушения связаны с изменением активности мозга в бета-диапазоне (Heinrichs-Graham et al., 2014; Herz et al., 2014). Изменения активности в альфа-диапазоне отмечают после инсульта и черепно-мозговой травмы (Westlake et al., 2012; Laaksonen et al., 2013). При шизофрении ослабление рабочей памяти и других когнитивных функций связано с аномальным ритмом осцилляций в гамма-диапазоне (Shin et al., 2011; Uhlhaas et al., 2008). Гамма-ритм в диапазоне 25–100 Гц имеет ключевое значение для здоровой активности головного мозга и когнитивных функций, включая память (Babiloni et al., 2004; Roux et al., 2012), зрительное восприятие (Rodriguez et al. 1999), контроль зрительного внимания (Baldauf, Desimone, 2014) и многое другое. У пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) мощность и частота гамма-ритма снижены по сравнению с когнитивно здоровыми пожилыми людьми (Koenig et al., 2005; Basar et al., 2016).

В технологиях неинвазивной стимуляции мозга ритмические режимы разделяют на две группы (“прямой” и “косвенный” режимы), в зависимости от эффекта, оказываемого ими на ЭЭГ (Siebner et al., 2010). “Прямой” называют частотный режим, соответствующий диапазону нарушенно-

го ритма ЭЭГ, который связан с прямой интерференцией частоты стимуляции и частоты генератора (Zaehle et al., 2010; Thut et al., 2011; Pogosyan et al., 2009). Примером “косвенного” режима является непрерывная стимуляция тета-всплеска, которая в ЭЭГ покоя усиливает активность в тета-диапазоне и снижает в бета-диапазоне (Thut et al., 2011). Однако различные режимы магнитной и электрической транскраниальной стимуляции мозга не относятся к полностью безопасным методам стимулирующей терапии, что ограничивает их применение определенными клиническими состояниями. В то же время зрительные, слуховые, комбинированные аудиовизуальные ритмы и сенсорные стимулы других модальностей являются адекватными раздражителями для сенсорных систем и при низких безопасных интенсивностях легко увлекают колебательную активность головного мозга. Прерывистую сенсорную стимуляцию применяют при заболеваниях и травматических повреждениях головного мозга, в терапии нарушений сна, депрессии, для улучшения настроения и когнитивных функций (Siever, Colura, 2017; Srinivasan et al., 2020; Pino, 2022).

Показано, что у пациентов с БА и у животных моделей БА захват гамма-ритма при помощи экзогенной ритмической сенсорной стимуляции может эффективно ослаблять проявления БА (Iaccarino et al., 2016; Martorell et al., 2019; Adaikan et al., 2019). Фотостимуляция трансгенных мышей с БА мелькающим светом с частотой 40 Гц снижала уровень бета-амилоида (A β) и фосфорилированного тау-белка в мозге и улучшала когнитивные функции. Недавние клинические испытания у пациентов с БА также показали, что фотостимуляция в гамма-диапазоне частот может уменьшить потерю функциональной связности и атрофию головного мозга, улучшить когнитивные функции и некоторые патологические маркеры БА, и этот эффект зависит от параметров стимуляции (McDermott et al., 2018; Traikapi, Konstantinou, 2021; Lee et al., 2021; Park et al., 2022).

Известно, что низкочастотная сенсорная стимуляция оказывает физиологические эффекты в диапазоне 3–30 Гц, причем низкоинтенсивные прерывистые (организованные во времени) сенсорные стимулы способны усиливать терапевтические эффекты по сравнению с непрерывными стимулами (цит. по Salansky et al., 1998). Низкоинтенсивная световая стимуляция может изменять корковую активность и улучшать эпизодическую память, как у молодых, так и пожилых взрослых при использовании определенных частот стимуляции. Мелькающие зрительные стимулы с частотой 9.5–11.0 Гц модулировали корковую активность и улучшали эпизодическую память и у молодых, и у пожилых лиц (Williams, 2001; Williams et al., 2006). Этот эффект чувствителен к частоте стимуляции: у когнитивно здоровых

пожилых людей достоверно улучшалось припоминание слов в отдаленные сроки после их запоминания только после предъявления вспышек с частотой, близкой к 10.2 Гц, но эффект исчезал при частоте ниже 9.0 и выше 11.0 Гц (Williams et al., 2006).

В работах А.И. Федотчева, А.Т. Бондаря и соавторов отмечается, что низкоинтенсивные прерывистые стимулы могут вызывать значительные физиологические реакции, которые авторы связывают с неспецифическими механизмам адаптации ЦНС и резонансным взаимодействием параметров прерывистой стимуляции с собственными ритмами мозга (цит. по Федотчев, 2001; Федотчев, Бондарь, Акоев, 2001). Показано, что при низкой интенсивности ритмичные сенсорные стимулы при определенных параметрах вызывают резонансную активацию доминирующих в состоянии покоя спектральных компонент ЭЭГ, собственного генератора альфа-ритма (Федотчев, Бондарь, 1993; 1996; Федотчев, 2001; Федотчев, Бондарь, Акоев, 2001), а при высокой интенсивности стимулов — выраженную резонансную реакцию для многих ритмов ЭЭГ. В обзорах (Федотчев, Бондарь, 1996; Salansky et al., 1998) резонансные явления в системах организма и взаимодействие внешней стимуляции с эндогенными ритмическими процессами рассматриваются как факторы, имеющие решающее значение для опосредования терапевтических эффектов. Авторы отмечают, что синхронизация параметров сенсорной стимуляции частотами, соответствующими ритмам собственных генераторов ЭЭГ, может лежать в основе терапевтических эффектов при сенсорной стимуляционной терапии. Описываются методы использования резонансной терапии, основанные на биологической обратной связи: сенсорной стимуляции, параметры которой модулируются по внутренним частотам ЭЭГ и эндогенным ритмам организма (Salansky et al., 1998).

Следует также отметить, что в критическом обзоре (Guevara Erra et al., 2017), посвященном нейральной синхронизации и нелинейной динамике, обращается специальное внимание на условность применяемых в нейробиологии терминов. Например, понятие увлечения (уноса, захвата) колебаний обычно ограничивают фазовой синхронизацией, но не блокировкой частоты, хотя синхронизация проявляется и в фазовой, и в частотной синхронизации (Pikovsky et al., 2003). Рамон Гевара Эрра и соавт. (Guevara Erra et al., 2017) также подчеркивают, что увлечение можно легко спутать с резонансом — откликом пассивной системы на внешнее ритмическое воздействие и рекомендуют осторожнее использовать этот термин нелинейной динамики в нейробиологии.

Несмотря на то что экзогенные ритмичные сигналы любой модальности эффективно захватывают определенные биоритмы организма, свет относится к ключевым синхронизирующим сигналам среды. Ритмичность функций организма и регуляция эндогенных биологических ритмов играют важную роль в адаптации к окружающей среде, влияя на заболеваемость, продолжительность жизни и когнитивные функции (обзор von Gall, 2022). Клетки мозга и периферические клетки демонстрируют циркадное колебательное поведение, регулируемое молекулярным часовым механизмом. Нарушения циркадной регуляции ритмической активности головного мозга могут быть одним из сопутствующих факторов патогенеза некоторых заболеваний, связанных с нарушением циркадианных ритмов (Hastings et al., 2003). Многие молекулярные пути, участвующие в нейродегенерации, находятся под циркадной регуляцией, зависящей от супрахиазматического ядра гипоталамуса (СХЯ) — основного циркадного водителя ритма. Показано, что СХЯ претерпевает высокопластические изменения на клеточном и сетевом уровнях при различных условиях освещения (Porcu et al., 2018).

Нарушение передачи сигналов внутриклеточного часового механизма и центральной регуляции ритма сна и бодрствования (и других биоритмов) обнаружено при старении и связанных с возрастом нейродегенеративных заболеваниях мозга и сетчатки, включая БП и БА (Pantazopoulos et al., 2018), шизофрению (Bonaconsa et al., 2013), глаукому и другие состояния (Jean-Louis et al., 2008). Показана высокая чувствительность к световым стимулам циркадной системы человека, перегрузка которой возможна даже при кратковременном воздействии (в течение 15 с) очень короткими, миллисекундными вспышками света (Najjar, Zeitzer, 2016; Rahman et al., 2017; Kaladchibachi, Fernandez, 2018). При повторном применении светостимуляции эффекты быстрых мельканий сохраняются (Najjar, Zeitzer, 2016), поэтому повторяющиеся световые воздействия увеличивают вероятность индуцированных светом изменений в головном мозге (Kaladchibachi, Fernandez, 2018).

Важно отметить, что безопасность ритмичной стимуляции периодическими импульсами для мозга и сетчатки еще недостаточно изучена. Слабый интерес к этой теме объясняется тем, что во всех исследованиях применяются заведомо низкие, безопасные для сетчатки мощности стимулов, которые намного ниже предельно допустимых для повреждения сетчатки уровней мощности. Исключением является широко изученная тема по опасности прерывистой световой стимуляции у фоточувствительных субъектов, у которых она вызывает пароксизмальную реакцию, выявляемую на ЭЭГ (Verotti et al., 2005). У некото-

рых пациентов судороги также возникают в ответ на высококонтрастные изображения и полосы (Wilkins et al., 2004). Мелькающие зрительные стимулы вызывают пароксизмы у людей со светочувствительной эпилепсией. Потенциальный риск представляет прерывистое изменение параметров зрительного стимула в диапазоне от 3 до 70 Гц при наибольшей вероятности судорог при частоте стимула в диапазоне от 15 до 20 Гц (Wilkins et al., 2010).

ФОТОТЕРАПИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Фототерапия имеет давние традиции в медицине. Во многих странах Древнего Мира использовали различные виды гелиотерапии (Ellinger, 1957; McDonagh, 2002; Ingold, 2015). Научно-технический проект по использованию электрических ламп в фотобиологических экспериментах и клинических испытаниях начался в 19 веке после новаторской работы Нильса Рибберга Финсена, который разработал первый искусственный источник света и считается основателем современной фототерапии (Finsen, 1899; Ingold, 2015). В России светолечение в течение многих лет также широко использовалось в различных областях медицины (Gamaleya, 1977) и продолжает использоваться в настоящее время. Исторический экскурс в проблему фототерапии не входит в задачи нашего исследования. Отметим только, что в последнее десятилетие 20 века и первое десятилетие 21 века активно развивались новые устройства и технологии электростимуляции и фотостимуляции для лечения заболеваний органа зрения. Среди них отдельный интерес вызывают аппараты для так называемой “биоуправляемой хронофизиотерапии”, учитывающие индивидуальные особенности пациента. Терапевтическое воздействие таких приборов проводится стимулами (световыми или электрическими), синхронизированными по принципу обратной связи с фазами увеличения кровенаполнения ткани, ритмов вдоха и систолы сердца пациента (Комаров и др., 1994; Загускин, 2018). Предполагается, что методы биоуправляемой хронофизиотерапии исключают побочные эффекты и привыкание, и повышают эффективность профилактики и лечения. В своей работе (Загускин, 2010) автор полагает, что в механизмах наблюдаемых эффектов играют роль эндогенные ритмы золь-гель переходов в жизнедеятельности клетки, которые могут синхронизироваться и изменять фазу при внешних воздействиях, влияя на концентрацию кальция в цитозоле, агрегацию митохондрий и эндоплазматического ретикулюма, и таким образом регулировать уровни энергетического обмена и биосинтеза.

После изобретения лазера в клинической практике сразу начали применять низкоинтен-

сивную лазерную терапию (Mester et al., 1968; Москвин, 2008; Rojas, Gonzalez-Lima, 2011; Chung et al., 2012). В дальнейшем большое внимание стало привлекать лечение заболеваний сетчатки видимым светом в дальней красной и ближней инфракрасной области (БИК) спектра при помощи светодиодных (СД) ламп и других широкополосных источников света (Heiskanen, Hamblin, 2018). Фототерапию красным и БИК светом низкой интенсивности, формируемым любыми источниками света, называют фотобиомодуляцией (ФБМ). Фотобиомодуляцию определяют как “механизм, при помощи которого неионизирующее оптическое излучение в видимом или ближнем инфракрасном спектральном диапазоне поглощается эндогенными хромофорами, вызывая фотофизические и фотохимические процессы, не вызывая термического повреждения, что приводит к физиологическим изменениям и терапевтическим преимуществам” (Anders et al., 2019; Klausner et al., 2022). В многочисленных исследованиях показан терапевтический и нейропротекторный эффект ФБМ при самых различных видах офтальмопатологии: ВМД (Begum et al., 2013), ДР (Tang, Herda, Kern, 2014; Cheng et al., 2018), пигментном ретините (Ivandic, 2014; Eells et al., 2004; Albarracin, Valter, 2012), ретинопатии недоношенных (Natoli et al., 2013; Albarracin et al., 2013), оптических нейропатиях разного генеза (Eells et al., 2003; Giacci et al., 2014) и других заболеваниях (Quirk et al., 2012; Johnstone et al., 2016; Geneva, 2016).

Терапия низкоинтенсивным лазерным светом в длинноволновом диапазоне спектра (600–1000 нм) защищает от повреждения нейроны и другие клетки сетчатки (Rojas et al., 2008; Eells et al., 2004) и модулирует экспрессию генов, связанных с воспалением, окислительным метаболизмом и апоптозом (Natoli et al., 2010). ФБМ может останавливать или замедлять гибель нейронов при гипоксии, токсическом поражении нервной ткани, при генетических мутациях и митохондриальной дисфункции (Johnstone et al., 2016). Реализует свои эффекты ФБМ через фотохимическое преобразование красного и БИК света низкой интенсивности (Karu 1999; 2005). В многочисленных исследованиях обсуждаются механизмы ФБМ, которые могут лежать в основе защитных и терапевтических эффектов низкоинтенсивной лазерной и СД терапии (Кару, Афанасьева, 1995; Silveira et al., 2007; Москвин, 2008; Chung et al., 2012). Предполагается, что ФБМ перспективна как неинвазивный терапевтический подход к лечению заболеваний сетчатки, угрожающих зрению, таких как токсическая дегенерация сетчатки, вызванная метанолом, ретинопатия недоношенных, ДР, наследственная оптическая нейропатия Лебера, ВМД, амблиопия и другие (цит. по Bergandi et al., 2021).

Отметим также, что слабый красный свет наряду с кратковременной ишемией относится к самым известным пред-кондиционирующим стимулам (Das, Das, 2008; Agrawal et al., 2014; Gidday, 2018; Зуева и др., 2020). Кондиционирующим называют не повреждающее сетчатку, ограниченное по силе и продолжительности воздействие потенциально повреждающих факторов, которое защищает ее от тяжелого повреждения, вызванного последующим более длительным или мощным стрессорным воздействием (Gidday, 2018). Обнаружено, что повреждение сетчатки можно смягчить, если ее предварительно подвергнуть экспозиции к низким уровням яркого света или кратковременной ишемии, которое активирует адаптивную реакцию сетчатки (Agrawal et al., 2014; Gidday, 2018; Das, Das, 2008; Koch et al., 2014). Защита сетчатки обеспечивается адаптивными эпигенетическими реакциями на кондиционирующий стресс.

Сопоставить эффективность применяемых сегодня методов фототерапии для зрительной реабилитации, к сожалению, не представляется возможным в связи с отсутствием сравнительных исследований с объективными методами доказательной медицины. Обсуждаемые исследования резко различаются по дизайну и задачам, а также методам оценки (субъективным и объективным) результатов терапии. Отметим, однако, что для повышения качества жизни пациента может быть существенным даже незначительное с точки зрения исследователя (и статистики) улучшение зрительных функций. Поэтому все подходы к зрительной реабилитации при помощи разнообразных методов ритмической фотостимуляции достойны внимания и дальнейших исследований.

РОЛЬ ВРЕМЕННОЙ СТРУКТУРЫ СВЕТОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ФОТОТЕРАПИИ

Физические и физиологические динамические системы по наличию случайных параметров разделяют на стохастические, детерминированные или детерминированно-хаотические, или фрактальные (Анищенко, 1997). Под “случайностью” понимают непредсказуемость изменений либо предсказуемость с определенной вероятностью. В детерминированных процессах состояние системы полностью определяется начальными значениями и может быть предсказано для любого момента времени. Для стохастических процессов знание их поведения в некотором интервале времени позволяет определить лишь вероятностные характеристики поведения системы вне изученного интервала. Состояние детерминированно-хаотических процессов определяет ограниченное количество факторов.

Цитируя работу В.С. Анищенко (Анищенко, 1997), под “динамической системой” (механической, физической, химической и биологической) мы понимаем “любой объект или процесс, для которого однозначно определено понятие состояния как совокупности некоторых величин в данный момент времени и задан закон, который описывает изменение (эволюцию) начального состояния с течением времени”. Физиологические процессы также относят к динамическим системам. Их можно рассматривать как процессы с детерминированными параметрами (например, колебания с неизменным периодом и амплитудой), стохастические (такие, как “белый шум”), и процессы, называемые детерминированно-хаотическими (“розовый”, фрактальный или фликкер-шум), что подчеркивает наличие некоторой повторяемости случайных величин. Для обозначения таких сложных процессов, математическим образом которых служит странный аттрактор, также используются термины “динамическая стохастичность” и “детерминированный хаос” (Анищенко, 1997; Шустер, 1988; Неймарк, Ланда, 1987).

Поскольку в физиологии термин “система” традиционно используется в другом значении, а под “динамической системой” часто понимают ее математическую модель, мы будем говорить о флуктуации физиологических параметров – динамике физиологических процессов. Сложные флуктуации физиологических параметров, основываясь на определении Бенуа Мандельброта “Фракталом называется структура, состоящая из частей, которые в каком-то смысле подобны целому” (Mandelbrot, 1982; Федер, 1991), можно представлять, пользуясь математическим аппаратом теории фракталов. Установлено, что понятие фрактала может быть применено не только к неправильным геометрическим формам, но и к сложным процессам (Mandelbrot, 1982; Peng et al., 1993; Yamamoto, Hughson, 1994). Фрактальные процессы генерируют нерегулярные колебания в различных временных масштабах, т.е. являются инвариантными во времени аналогично геометрическим фракталам, обладающим пространственной инвариантностью. Качественное представление о самоподобной природе фрактальных процессов может быть получено путем построения графиков их флуктуаций при различном временном разрешении (Goldberger, 1996; 2002).

Спектральная плотность шумов (распределение мощности сигнала по частотам) описывается функцией $1/f^{\beta}$. Белым шумом называют абсолютно случайные, не коррелированные флуктуации со спектральной плотностью $1/f^0$, равномерной на всех частотах и с дисперсией, равной бесконечности. Коричневый (или броуновский) шум характеризуется слабо коррелированной нели-

нейной динамикой и спектральной плотностью, пропорциональной $1/f^2$. Фрактальным является только розовый шум с обратно пропорциональной зависимостью спектральной плотности мощности от частоты $1/f^1$ (Chen, 2012). Розовый шум $1/f$ доминирует в природе и описывает динамику разливов рек, флуктуации интенсивности дорожного движения, космических излучений и климатических данных, звуки человеческой речи, музыки и многие другие процессы (Lowen, Teich, 1993; Storch et al., 2002; Halley, Inchausti, 2004; Vas-seur, Yodzis, 2004).

Значения физиологических параметров всегда флуктуируют во времени. В многочисленных исследованиях документированы свидетельства наличия самоподобной фрактальной структуры (масштабной инвариантности) природных объектов, а также анатомических структур и физиологических ритмов в теле здорового человека (Mandelbrot, 1982; Goldberger et al., 2002; Taylor et al., 2005, 2011; Zueva, 2015; Зуева, 2018б; Di Ieva et al., 2014; 2015). Отмечено, что фрактальные структуры часто проявляют фрактальную динамику. В силу своей избыточности и нерегулярности, фрактальные структуры прочны и устойчивы к повреждениям, и играют жизненно важную роль в здоровых физиологических функциях (Goldberger, Ridney, West, 1990; Goldberger, 1996; Goldberger, 2002).

Фрактальный анализ временных рядов показывает, что флуктуации параметров многих физиологических процессов здорового организма, такие как сердцебиение, дыхание, походка человека, ритмы ЭЭГ колеблются сложным образом даже в состоянии покоя, генерируют статистически самоподобные флуктуации в разных временных масштабах (Goldberger, Ridney, West, 1990; Goldberger et al., 2002; Lipsitz, 2006). При этом фрактальная сложность, самоподобная временная структура различных физиологических процессов, теряется при заболеваниях и старении, снижая адаптивные способности человека (Goldberger, 1997; 2002; Hausdorff et al., 2001).

Важно отметить, что многие нейроны в СХЯ, главных биологических часах млекопитающих, автономно производят сложные паттерны спайков. При этом около 90% нейронов СХЯ демонстрируют истинно фрактальные паттерны флуктуаций межимпульсных интервалов (Kim et al., 2005). Фрактальный анализ выявил наличие степенного закона типа $1/f$ в последовательностях (флуктуациях) межимпульсных интервалов. Эта фрактальная динамика сохранялась после применения биккуллина, антагониста ГАМК-рецепторов, доказывая, что фрактальная детерминированно-хаотическая активность является неотъемлемым свойством популяции нейронов СХЯ.

С одной стороны, документированы фрактальные паттерны не только геометрии нейронных сетей, ветвления отростков, но и активности здорового мозга (Teich et al., 1997; Rabinovich, Abarbanel, 1998; Di Ieva et al., 2014, 2015). С другой стороны, упрощение структуры нейронных сетей (Geula, 1998) и ритмов активности головного мозга характеризуют дегенеративные заболевания (Li et al., 2008; Zhang et al., 2015; Liu et al., 2016; Yuvaraj, Murugappan, 2016). Описано нарушение динамики разрядов нейронов в зрительной системе при дегенерации сетчатки (Teich et al., 1997; Lowen et al., 2001; Zeck, 2016), упрощение сложности ветвления сосудов сетчатки при диабетической ретинопатии (Cheung et al., 2009) и дендритного ветвления в латеральном колленчатом теле при экспериментальной глаукоме (Ly et al., 2011). Сложность структуры любого объекта или системы количественно описывает ее фрактальная (или дробная) размерность (D) (Mandelbrot, 1983).

Поскольку в процессе эволюции зрительная система человека адаптировалась к обработке информации фракталов среднего диапазона D , которые преобладают в природе (Taylor, 2011; 2021), пространственная и временная структуры входящей сенсорной информации могут быть ключевым фактором, от которого зависит здоровье мозга (Zueva, 2015). Исследования показывают, что для наблюдателя эстетическая привлекательность естественных и искусственных геометрических фракталов зависит от визуальной сложности фракталов, и большинство наблюдателей предпочитают фрактальные изображения средней сложности 1.3–1.4 (Ask, Sprott, 1996; Taylor et al., 2005; Taylor, Sprott, 2008; Taylor et al., 2011; Пьянкова, 2016; 2019). Отмечено также, что наиболее приятная для слуха музыка имеет фрактальное измерение, близкое к 1.4 (Hazard et al., 1998–1999). Поэтому логично использовать фрактальные сигналы для синхронизации ритмов физиологических колебаний с экзогенными ритмами (естественными и искусственными) для сохранения, поддержания и восстановления сложной динамики, типичной для здорового организма. Предполагается, что при фотостимуляции использование оптических сигналов с фрактальной структурой изменения интенсивности во времени будет способствовать восстановлению зрительной системы и функции мозга посредством активации нейропластичности (Zueva, 2013; 2015; Зуева и др., 2018а,б). Динамические зрительные фракталы, такие как реализующие фрактальное изменение яркости во времени, могут использоваться в методах диагностики и лечения заболеваний головного мозга, и сетчатки, и зрительной реабилитации (Zueva, 2013; 2015; 2018а,б; Cheng et al., 2014). Учитывая данные литературы, сигналы со средними значениями D (от 1.3 до 1.5) наиболее

перспективны для фрактальной фототерапии (Зуева и др., 2018б; 2019; Нероев и др., 2022в).

Несмотря на снижение потенциала нейропластичности по сравнению с периодом детства, зрелый головной мозг обладает достаточно высокой пластичностью, чтобы обеспечивать его адаптацию к изменяющимся условиям среды (Gilbert, Li, 2012). Однако при старении происходит дальнейшее снижение адаптивной пластичности, зависящее от индивидуальных генетических и эпигенетических факторов (Gilbert, Li, 2012), которое ограничивает у пожилых людей способность адаптироваться к новым вызовам среды и восстанавливать структуру нейрональных сетей и функцию зрительной системы и всего мозга после повреждений различной этиологии. Более того, потенциал нейропластичности существенно снижается при нейродегенеративных заболеваниях (Pascual-Leone et al., 2011), еще более сужая внутренне присутствующие ЦНС возможности нейровосстановления.

Поэтому сложно ожидать высоких клинических результатов для любых (медикаментозных и нефармакологических) подходов к нейрореабилитации, которые адресуются к сниженной нейропластичности. Кроме того, вызванное возрастными заболеваниями упрощение пространственной и временной структуры воспринимаемых сигналов окружающей среды (например, вследствие катаракты или снижения временной, или пространственной контрастной чувствительности) может усугублять уже имеющиеся нарушения структуры и активности головного мозга. Для усиления положительного результата любых стратегий восстановления структуры и функции сетчатки необходимо сначала максимизировать нейропластичность ЦНС. Мы полагаем, что комбинированное применение методов, направленных на усиление пластичности, и традиционных методов зрительной реабилитации должно существенно повысить ее результативность.

Особое внимание заслуживает факт параллельности нарушений при нейродегенеративных заболеваниях потенциала нейропластичности и динамики флуктуаций физиологических ритмов. Параллельность процессов сама по себе еще не доказывает их причинно-следственную связь, но она, несомненно, связывает эти процессы и позволяет ожидать их возможного взаимного влияния при стратегиях зрительной реабилитации и нейрореабилитации, направленных на максимизацию нейропластичности.

ФРАКТАЛЬНАЯ ФОТОТЕРАПИЯ

В первом СД фрактальном фотостимуляторе, воздействие которого на сетчатку изучалось в экспериментальных исследованиях, программа управляла флуктуациями интервалов между све-

товыми вспышками (Зуева и др., 2015). Излучатель создавал самоподобный паттерн сигнала, в котором прогрессивно сокращался временной интервал между соседними импульсами, а каждый световой стимул в свою очередь представлял собой пачку импульсов с такой же схемой сокращения межимпульсных интервалов (излучатель реализовал четыре таких вложения) (рис. 1). Блок вспышек обеспечивал усредненную яркость излучения в ганцфельд сфере, равную $30 \text{ кд/м}^2 \pm 10\%$.

После двухнедельного курса фотостимуляции кроликов при помощи этого устройства (один сеанс в день в течение 5 мин) электроретинографическое исследование показало возрастание амплитуды b -волны скотопической ЭРГ, измеренной от пика волны-а, и укорочение пиковой латентности b -волны, что авторы связывают с ускорением трансмиссии сигнала между нейронами первого и второго порядка (Zueva et al., 2017). В дальнейшем применяемая в аппаратуре фрактальной фототерапии программа, обеспечивающая изменение интенсивности излучения $I(t)$ гомогенного экрана стимулятора, была усовершенствована — в настоящее время вместо последовательных включений засветки экрана интенсивность $I(t)$ формируется в соответствии с фрактальной функцией, как указано в работах (Зуева, Каранкевич, 2018; Зуева и др., 2019; Нероев и др., 2022а,б) (рис. 2).

Поскольку самоподобие и дробная (топологическая) размерность являются определяющими свойствами фрактала, задать фрактальную структуру означает задать закон изменения формы. Многочисленная литература демонстрирует, что при помощи самоподобия можно сконструировать фрактальный объект и процесс наиболее простым образом (Смирнов, Спиридонов, 2013). Функция Вейерштрасса является одним из примеров аналитического задания фрактала. По мере изменения масштаба профиль фрактальной функции повторяет сам себя (Смирнов, Спиридонов, 2013). В идеализированной модели свойство самоподобия сохраняется на всех масштабах. Однако учитывая ограничения дискретной техники, в нашем устройстве сигнал, безусловно, представляет собой лишь приближение к строго определенному аналитическому фракталу. Известно, что и физиологические системы не являются инвариантными во всех масштабах, и имеют верхние и нижние границы флуктуаций параметров биологических систем, в пределах которых применимо масштабно-инвариантное поведение (Goldberger, Ridney, West, 1990; Goldberger, 1996).

В нашем устройстве для фрактальной фотостимуляции паттерн сигнала на следующем уровне самоподобия повторяет паттерн на предыду-

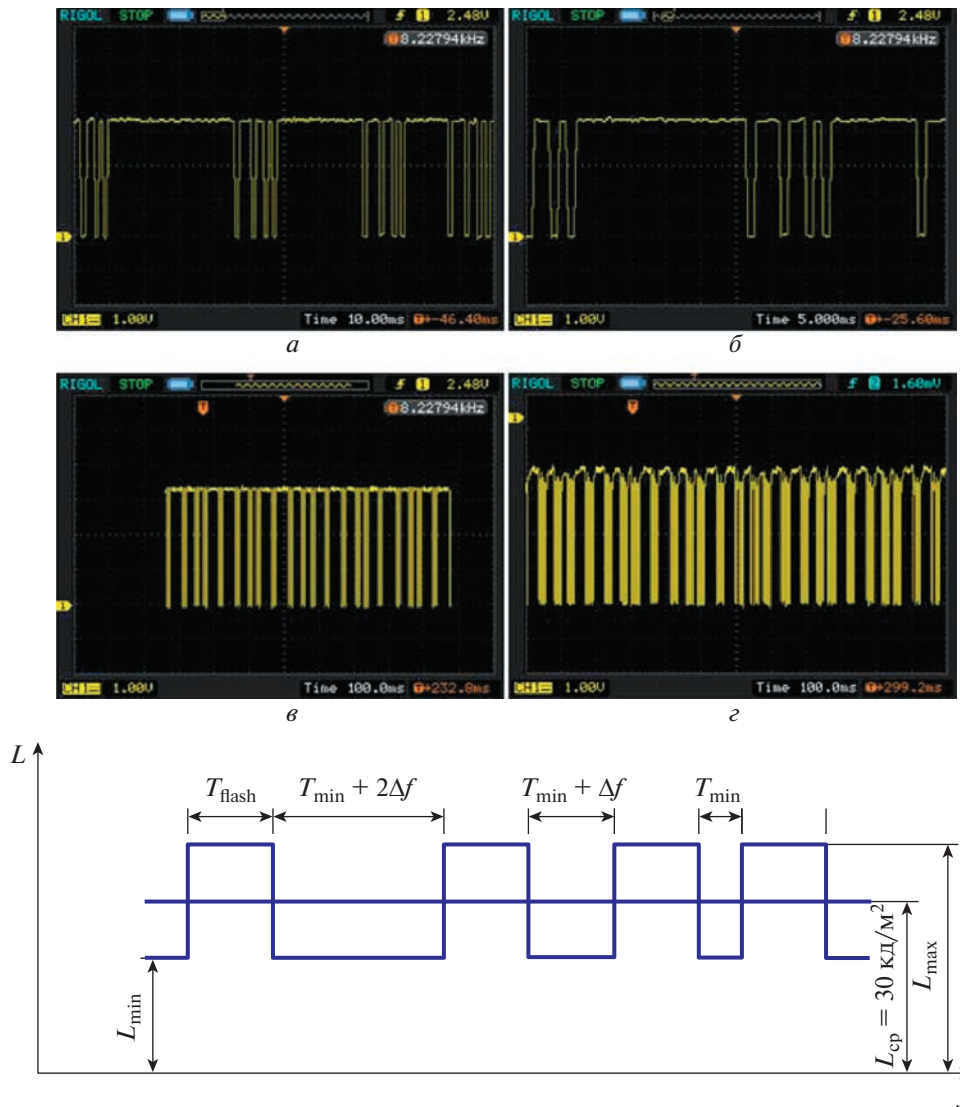


Рис. 1. Осциллограммы, демонстрирующие временную структуру паттерна, состоящего из световых стимулов с вложенными импульсами, сформированными в соответствии с правилами (Зуева и др., 2015; Zueva et al., 2017), внизу – объяснение принципа изменения интервала между вспышками. В первом шаге имеется n вспышек, длительность каждой вспышки есть T_{flash} , интервал между вспышками последовательно сокращается по линейному закону $y = (a - i) \cdot x$ до минимального значения t_{min} , где y – величина интервала между вспышками, a – количество вспышек в первом шаге, i – номер интервала, x – минимальное значение интервала. Последующие шаги повторяют данную последовательность в других масштабах времени, вместо каждой вспышки размещается последовательность предыдущего шага. Значение минимального интервала T_{min} рассчитывалось исходя длительности вспышки T_{flash} , отношения $m = T_{\text{flash}}/T_{\text{min}}$, количества вкладок n и максимального времени $T_{\text{min}} + 2\Delta t$. За максимальное время принято $t = 1/25$ с = 40 мс, где $v = 25$ Гц – частота киносъемки. Этой частоты достаточно, чтобы создать эффект движения без заметных глазу остановок.

шем уровне самоподобия с более высокой частотой. Частота паттернов каждого следующего уровня самоподобия увеличивалась в 2.5 раза. Измеренная фактическая максимальная освещенность на уровне роговицы, на расстоянии 10–15 см от излучателей, составляла 8–12 люкс (собственно величина освещенности варьировалась в диапазоне от 0 до 8–12 люкс). В пилотном исследовании (Zueva et al., 2018; Зуева и др., 2019) было оценено влияние фрактальной фотостимуляции

на светочувствительность по изменениям периметрических индексов MD (mean deviation) при проведении коротковолновой автоматизированной периметрии у 147 человек с подозрением на глаукому и различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Курс фотостимуляции состоял из десяти сеансов длительностью 10 мин каждый. Контрольная группа получала терапию, включающую просмотр лечебного видеоизображения, предназначенного для сня-

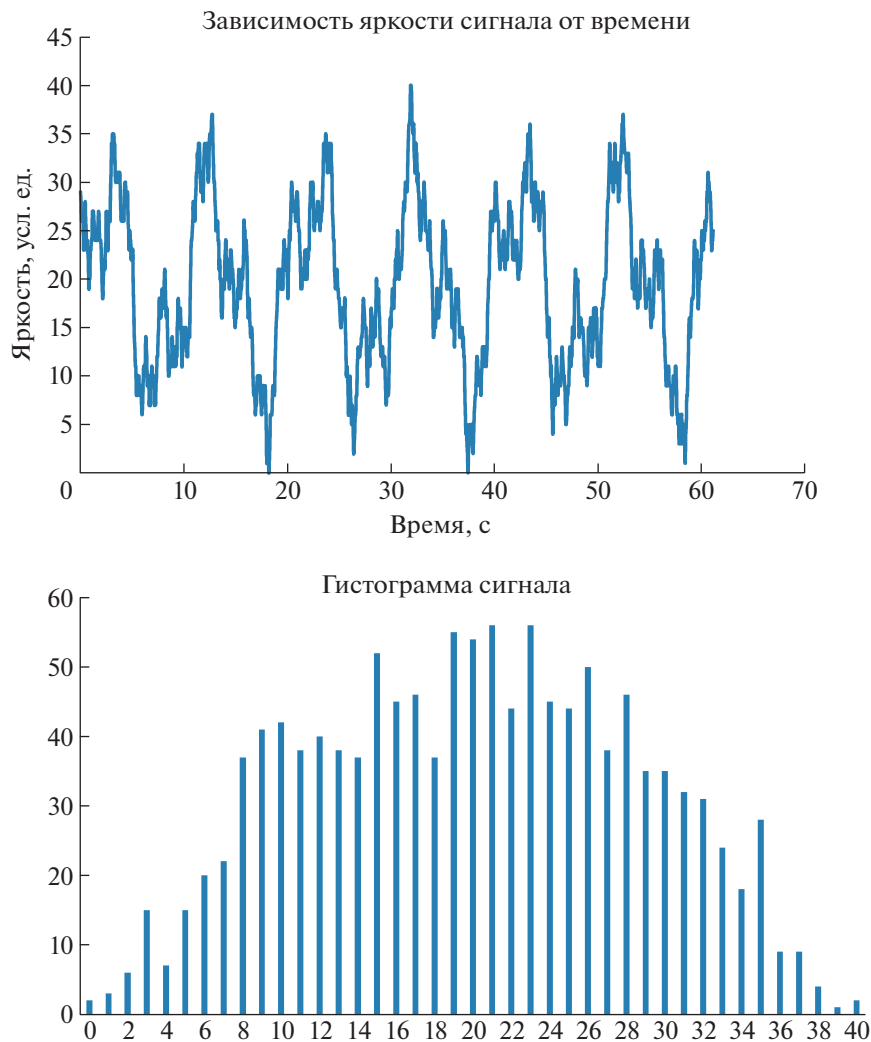


Рис. 2. Зависимость яркости сигнала от времени (вверху) и гистограмма яркости сигнала в условных единицах прибора (внизу) в устройстве для фрактальной фототерапии по методу (Зуева, Каранкевич, 2018).

тия зрительного напряжения. Фрактальная фотостимуляция в отличие от плацебо-терапии оказала положительный эффект на периметрические индексы MD у лиц с подозрением на ПОУГ и у больных с ПОУГ начальной и продвинутых стадий. Важно отметить, что метод фрактальной фототерапии глаукомы может быть использован не только в качестве метода нейропротекции, но также как средство профилактики в группе риска или при подозрении на глаукому. В отличие от медикаментозной терапии этот метод не имеет этических ограничений к использованию у лиц с неподтвержденным диагнозом глаукомы, поскольку не является медикаментозным методом лечения и не способен принести вред зрительной системе. Однако имеется возможность остановить первичные события в развитии глаукомной нейрооптинопатии на ее пластической стадии и предотвратить потерю зрения.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТОВ РИТМИЧЕСКОЙ ФОТОТЕРАПИИ

За исключением механизмов ФБМ низкоинтенсивным красным и БИК светом, механизмы воздействия прерывистой фототерапии гораздо менее изучены. Однако к эффектам фотостимуляции могут быть применимы некоторые из хорошо описанных механизмов воздействия на ЦНС не сенсорных ритмических стимулов, например, при магнитостимуляции (МС) и стимуляции электрическим током (электростимуляция – ЭС).

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что неинвазивная ЭС (в режимах транскорнеальной, трансорбитальной и трансальпебральной стимуляции) вызывает повышенное производство нейротрофических факторов, улучшение хориоретинального кровообращения и ингибирование провоспалительных цитокинов (Sehic et al., 2016). Акцентируется важная

роль нейропластичности в механизмах транскорнеальной ЭС, а также нейропротекторное, противовоспалительное и вазодилататорное действие ЭС и другие механизмы (Yu et al., 2021).

Повторяющаяся трансорбитальная стимуляция переменным током улучшает зрение у пациентов с хроническими нарушениями зрения, а в острых случаях, как показано у грызунов с моделью повреждения зрительного нерва, ЭС повышает выживаемость нейронов сетчатки (Henrich-Noack et al., 2017). Считается, что трансорбитальная ЭС низкой интенсивности активирует жизнеспособные, но плохо функционирующие ганглиозные клетки сетчатки (ГКС), улучшая структуру их связей и функциональную активность. Положительный эффект, наблюдаемый для сетчатки, зрительного нерва и зрительных структур мозга связывают с повышением синаптической эффективности клеток, у которых снижена функция, и синхронизацией активности нейронных ансамблей. При повторяющемся воздействии эндогенные осцилляции нейронных сетей постепенно синхронизируются в поврежденных ретинофугальных путях экзогенным ритмом. Недавний систематический обзор (Liu et al., 2021) подтверждает положительное влияние ЭС на сохранность нейронов сетчатки и зрительных функций при оптической нейропатии и массивной дегенерации сетчатки, но отмечает невысокий уровень доказательной базы и необходимость более широких клинических исследований.

Неинвазивная ЭС активирует нейроны сетчатки. Механизм активации нейронов определяется потенциал-зависимыми ионными каналами. Кратковременные электрические стимулы приводят к деполяризации мембраны нейронов, повышая трансмембранный поток ионов за счет увеличения вероятности открывания различных типов потенциал-зависимых каналов. Показано, что у спайковых нейронов происходит активация потенциал-зависимых натриевых каналов, приводящая к генерации потенциала действия, а неспайковые амакриновые клетки проявляют большее разнообразие ответов на стимуляцию, обусловленную различными подтипами калиевых каналов (Cameron et al., 2017).

В отличие от ЭС световые стимулы непосредственно возбуждают нейроны сетчатки и зрительной системы. Ритмическая стимуляция осуществляется в форме импульсных воздействий (коротких стимулов, повторяющихся через равные промежутки времени) или в форме непрерывных изменений параметров стимула, например, при синусоидальном изменении его интенсивности. У методов сенсорной стимуляции и транскраниальной МС и ЭС общим является то, что они взаимодействуют с мозгом в масштабе больших популяций нейронов и позволяют про-

водить неинвазивную стимуляцию человеческого мозга на соответствующих конкретным задачам частотах (Thut et al., 2011). Однако механизмы ритмической стимуляции сенсорными стимулами, включая фотостимуляцию, имеют механизмы, не полностью идентичные ЭС.

К наиболее вероятным механизмам, опосредующим эффекты фототерапии, по нашему мнению, следует отнести следующие взаимосвязанные механизмы:

- влияние фотостимуляции на нейропластичность сетчатки и мозга;
- восстановление нарушенной динамики нейрональной активности (спонтанной и вызванной) через механизмы вовлечения мозговых волн;
- воздействие на супрахиазматическое ядро и эпифиз — структуры, участвующие в управлении биологическими ритмами организма;
- воздействие на внутренний (темновой) шум в сетчатке и статистические свойства спонтанной активности в структурах головного мозга, важные для настройки чувствительности и надлежащего функционирования зрительной системы.

Синаптическая пластичность служит основным механизмом, посредством которого связанная с опытом нейронная активность изменяет функции мозга. Известно, что электрическая активность мозга изменяется при действии слабых световых мельканий в диапазоне от 1 до 20 Гц (Bell et al., 1992). Низкоинтенсивная прерывистая световая стимуляция возбуждает нейроны и индуцирует расширение диаметра сосудов сетчатки, вызывая усиление ретинального кровотока (Polak et al., 2002) и кровотока в диске зрительного нерва (Riva et al., 2001). Мелькающий свет провоцирует кратковременное возрастание клеточного метаболизма нейронов, увеличивающее их потребность в кровоснабжении, которое регулируется глиальными клетками Мюллера (Reichenbach and Bringmann, 2013). Известно, что изменение активности ретинальных нейронов всегда ассоциируется с изменениями кровотока в сосудистой сети сетчатки (Falsini et al., 2002; Riva et al., 2004; Noonan et al., 2015). Можно предположить, что этот механизм регуляции кровотока в сетчатке больных ДР, ВМД и глаукомы будет также способствовать замедлению прогрессирования сосудистых изменений и нейродегенеративного процесса.

При всех возрастных заболеваниях сетчатки, характеризующихся нейродегенеративными изменениями на уровне сетчатки (включая глаукому, ВМД и ДР), в развитых стадиях происходит вовлечение всех структур зрительной системы (Chan et al., 2021; Zhuang et al., 2021; Zafar et al., 2019). Важно, что на каждой стадии заболевания (даже в далекозашедших случаях) имеются ней-

роны, находящиеся на пластической стадии дисфункции, которая обратима (Porciatti, Ventura, 2012), и именно на нее направлены стратегии нейропротекции и нейрореабилитации. Поэтому, если остановить первичные события в развитии нейродегенеративных изменений на уровне сетчатки (для отдельных популяций нейронов, находящихся на стадии пластических изменений), это остановит и нейродегенеративный процесс в высших зрительных центрах, характеризующий развитые стадии. Основной целью сенсорной стимуляционной терапии является повышение жизнеспособности ГКС для поддержания их функции (Bergandi et al., 2021). Рост и паттерн разветвления дендритов, определяющие получаемые нейроном входы, чрезвычайно важны для обеспечения нормального функционирования ЦНС. Накоплены многочисленные свидетельства того, что рост и ветвление дендритов чрезвычайно чувствительны к сигналам окружающей среды, включая уровень возбуждения и паттерны активности нейронов (цит. по Mcallister, 2020). Мы связываем восстановительные эффекты фрактальной ритмической фотостимуляции с ее способностью активировать пластичность в сетчатке и зависящей от активности синаптической и дендритной пластичности на всех звеньях зрительного пути, включая высшие отделы мозга, индуцировать усложнение ветвления дендритов и другие пластические события в сетчатке. Изменение паттерна спонтанного возбуждения нейронов в сетчатке и структурах мозга, влияя на мембранный потенциал клеток, будет воздействовать также и на эндогенные ритмы головного мозга. Известно, что долговременные изменения уровня нейронной активности приводят к изменениям активности возбуждающих и тормозных синапсов — гомеостатической синаптической пластичности (Turrigiano, 2008; Балашова и др., 2013). Пластические изменения возникают в результате изменения количества рецепторов нейротрансмиттеров, расположенных в синапсе, изменения реакции клеток на эти нейротрансмиттеры, постсинаптического высвобождения кальция (Gaiarsa et al., 2002; Gerrow, Triller, 2010). Повторяющаяся активация нейронной пластичности модулирует множество сигнальных путей. Основными регуляторами процессов нейропротекции и нейропластичности являются нейротрофические факторы. Фрактальная фотостимуляция может воздействовать на нейротрофические факторы и усиливать экспрессию генов, контролирующих синтез белка и нейронную сигнализацию, так, например, как это было показано ранее для электростимуляции (Sehic et al., 2016).

Световая терапия сегодня может рассматриваться как эффективный инструмент для коррекции поведения и облегчения симптомов различ-

ных заболеваний головного мозга, включая депрессию (Kim et al., 2016). Документировано, что прерывистая фотостимуляция на альфа-частотах от 9 до 11 Гц может способствовать улучшению качества жизни пациентов с депрессией (Kim et al., 2016), облегчать нарушения сна, когнитивных функций и другие клинические симптомы при нейродегенеративных заболеваниях, однако, положительные результаты наблюдаются не у всех пациентов (Liu et al., 2021). Исследователи отмечают необходимость проведения масштабных клинических исследований для изучения истинной эффективности фототерапии и поиска новых, более эффективных подходов к нейрореабилитации.

По нашему мнению, различие в эффектах фотостимуляции с периодическим (детерминированным) и фрактальным (детерминированно-хаотическим) ритмами будет определяться именно различием в статистических свойствах световых стимулов. Говоря о механизме эффектов фотостимуляции, связанном с увлечением волн нейрональной активности головного мозга, важно отметить, что использование детерминированных колебаний световых сигналов, предъявляемых с постоянной частотой, хотя и может локально улучшить электрическую активность в выбранном диапазоне ЭЭГ, но не способно восстановить сложную фрактальную динамику активности мозга, свойственную здоровому человеку.

Поскольку низкоинтенсивные ритмические сенсорные стимулы вызывают резонансную активацию доминирующих в состоянии покоя спектральных компонентов ЭЭГ, предполагается, что для лучшего терапевтического эффекта следует использовать частоты стимуляции, совпадающие с собственными ритмами организма, согласовывать параметры стимуляции и индивидуальные характеристики центральных регуляторных систем организма (Федотчев, Бондарь, 1993; Федотчев, 2001; Федотчев и др., 2001). Ожидается, что такая обратная связь обеспечит прямое стимулирование функциональных систем организма за счет автоматического согласования параметров стимуляции с резонансными свойствами ЦНС пациента. В других исследованиях в фотостимуляции (и ЭС) с биологической обратной связью (хронофизиотерапии) предлагается согласовывать ритмы стимуляции с ритмами дыхания и сердцебиения пациента (Загускин, 2010; 2018).

Действительно, согласование ритмов внешнего ритмического сенсорного воздействия с внутренними частотами ЭЭГ и других биоритмов, автоматическая модуляция параметров стимуляции по эндогенным ритмам может быть эффективной стратегией при расстройствах, сопровождающихся рассогласованием биологических ритмов орга-

низма, нарушением синхронизации нейронной активности. Однако кроме нарушения циркадной регуляции биоритмов и синхронизации активности нейронных ансамблей нейродегенеративные заболевания сетчатки и ЦНС могут сопровождаться изменением временной структуры биологических ритмов, т.е. динамики колебаний физиологических параметров. Это относится и к ритмам ЭЭГ, которые в норме, как указано выше, носят фрактальный характер, но теряют детерминированно-хаотическую динамику при патологии. Следует принимать во внимание тот факт, что биологическая обратная связь в случаях наличия патологии будет неизбежно замыкаться на патологические, а не на здоровые ритмы в плане их статистических свойств. Необходимы тщательные исследования безопасности и действительной эффективности автоматической модуляции параметров стимуляции по собственным эндогенным ритмам пациента.

Мы полагаем, что синхронизация волн мозговой активности внешним ритмом светового воздействия будет более эффективной, если применять сенсорные стимулы, адекватно раздражающие зрительную систему. Примечательно, что в исследованиях воздействия ритмической фотостимуляции на мозг замечено, что на всех уровнях зрительной системы имеется нелинейный характер ответных реакций (Bondar, Shubina, 2018).

Здесь также необходимо отметить интересный факт, установленный в исследовании (Notbohm, Herrmann, 2016): альфа-колебания (8–13 Гц) увлекаются серией световых всплесков, только если они предъявляются с четкой временной регулярностью, т.е. с постоянным периодом. При этом ритмическая и аритмическая зрительные стимуляции оказывают принципиально разные эффекты. Только периодический ритм, но не аритмическая стимуляция, взаимодействовали с продолжающимися альфа-колебаниями посредством увлечения (Notbohm, Herrmann, 2016). Важно отметить, что в данной работе, говоря об аритмических стимулах, авторы имели в виду применявшийся в их исследовании так называемый “дрожащий стимул”, который скорее соответствует стохастическим мельканиям (“белому шуму”), но не фрактальным, детерминированно-хаотическим колебаниям (“розовому шуму”). Таким образом, влияние фрактальной фотостимуляции на увлечение колебаний мозга и синхронизацию нейрональной активности еще подлежит изучению в будущих исследованиях.

Следует учитывать возможное влияние фрактальной фотостимуляции на статистические свойства шума в системе — спонтанную активность в сетчатке и головном мозге. Известно, что спонтанные флуктуации электрических сигналов в фоторецепторах ограничивают зрительную чув-

ствительность (Rieke, Baylor, 2000). Внутренний шум сетчатки по-разному влияет на контрастную чувствительность при различных уровнях яркости (Silvestre et al., 2018) и участвует в регуляции чувствительности зрительной системы, обеспечивающей ее правильное функционирование (Passaglia, Troy, 2004). Важно, что изменение статистических свойств шума характеризует патологические состояния. При массивной дегенерации фоторецепторов в спонтанной активности ГКС и локальном потенциале поля вместо фрактальной динамики, характеризующей темновой шум здоровой сетчатки, появляется аберранный периодический низкочастотный ритм (с частотой 5–15 Гц у разных животных), затрудняющий обработку зрительной информации (Menzler et al., 2014; Ivanova et al., 2016; Zeck, 2016).

Учитывая это, можно ожидать, что воздействие внешним ритмом фрактальной динамики будет способствовать восстановлению статистических свойств и спонтанной активности здоровой сетчатки и всей зрительной системы, и динамики вызванных ответов на свет, повышая эффективность стратегий зрительной реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В многочисленных исследованиях показан клинический потенциал разнообразных технологий светостимуляции в лечении различных патологий сетчатки. Особое внимание направлено на определение оптимальных параметров ритмической фотостимуляции и на разработку терапевтических стратегий, способных максимизировать потенциал пластичности зрительной системы, ослабленной при нейродегенеративных состояниях. Для улучшения зрения пациентов, слабовидящих вследствие возрастных дегенеративных заболеваний сетчатки, физиологически обоснованы методы стимуляционной терапии, влияющие на адаптивную пластичность зрительной системы, среди которых — фототерапия с использованием световых стимулов фрактальной динамики. Результаты первых экспериментальных и клинических исследований показывают безопасность и высокий потенциал применения фрактальной фототерапии в зрительной реабилитации.

Предполагается, что нейропротекторный эффект фрактальной стимуляционной терапии определяет активация синаптической и дендритной пластичности, связанная с изменением продукции нейротрофических факторов, модифицирующих сложность дендритного ветвления и возбудимость нейронов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Анищенко В.С. Динамические системы. *Соросовский образовательный журнал*. 1997. Вып. 11. С. 77. http://www.pereplet.ru/nauka/Soros/pdf/9711_077.pdf
- Балашова А.Н., Дитяев А.Э., Мухина И.В. Формы и механизмы гомеостатической синаптической пластичности. *Современные технологии в медицине*. 2013. Т. 5 (2). С. 98–107.
- Загускин С.Л. Методы и устройства хронодиагностики и биоуправляемой хронофизиотерапии. *Современные вопросы биомедицины*. 2018. Т. 2. № 3. С. 71–78.
- Загускин С.Л. Ритмы клетки и здоровье человека. *Хронобиология и хрономедицина*. Ростов н/Д: изд-во ЮФУ, 2010. 292 с.
- Зуева М.В. Перспективность применения нелинейной стимуляционной терапии в лечении травматических повреждений головного мозга и поддержании когнитивных функций у пожилых лиц. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2018а. № 2. С. 36–43. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-36-43>
- Зуева М.В. Технологии нелинейной стимуляции: роль в терапии заболеваний головного мозга и потенциал применения у здоровых лиц. *Физиология человека*. 2018б. Т. 44. № 3. С. 62–73. <https://doi.org/10.7868/S0131164618030074>
- Зуева М.В., Каранкевич А.И. *Стимулятор сложно-структурированными оптическими сигналами и способ его использования*. Патент РФ 2680185. 2018.
- Зуева М.В., Ковалевская М.А., Донкарева О.В., Каранкевич А.И., Цапенко И.В., Таранов А.А., Антонян В.Б. Фрактальная фототерапия в нейропротекции глаукомы. *Офтальмология*. 2019. Т. 16. № 3. С. 317–328. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-317-328>
- Зуева М.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Пластичность сетчатки при ретинопатии недоношенных и перспективы фототерапии. *Российский офтальмологический журнал*. 2020. Т. 13. № 1. С. 77–84. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-77-84>
- Зуева М.В., Спиридонов И.Н., Семенова Н.А., Резвых С.В. *Генератор фрактальных мельканий для биомедицинских исследований*. Патент РФ 2014107497А. 2015.
- Кару Т.И., Афанасьева Н.И. Цитохром-с-оксидаза как первичный фотоакцептор при лазерном воздействии света видимого и ближнего ИК-диапазона на культуру клеток. *Доклады АН*. 1995. Т. 342 (5). С. 693–695.
- Комаров Ф.И., Загускин С.Л., Рапопорт С.И. Хронобиологическое направление в медицине: биоуправляемая хронофизиотерапия. *Терапевтический архив*. 1994. Т. 8. С. 3–6.
- Москвин С.В. К вопросу о механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). *Вестник новых медицинских технологий*. 2008. № 1. С. 42–45.
- Нероев В.В., Зуева М.В., Манахов П.А., Нероева Н.В., Шан А.В., Чуйкин Н.К., Фадеев Д.В. *Способ улучшения функциональной активности зрительной системы с помощью фрактальной фототерапии с использованием стереоскопического дисплея*. Патент РФ № 2773684. 2022а.
- Нероев В.В., Зуева М.В., Нероева Н.В., Фадеев Д.В., Котелин В.И., Сумин С.Л., Бурый Е.В. *Устройство для фрактальной фотостимуляции зрительной системы*. Патент РФ № 211969. 2022б.
- Нероев В.В., Зуева М.В., Нероева Н.В., Фадеев Д.В., Цапенко И.В., Охочимская Т.Д., Котелин В.И., Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б. Воздействие фрактальной зрительной стимуляции на здоровую сетчатку кролика: функциональные, морфометрические и биохимические исследования. *Российский офтальмологический журнал*. 2022в. Т. 15. № 3. С. 99–111. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-99-111>
- Неймарк Ю.И., Ланда П.С. *Стохастические и хаотические колебания*. М.: Наука, 1987.
- Пьянкова С.Д. Субъективные оценки визуальной сложности и эстетической привлекательности фрактальных изображений: индивидуальные различия и генетические влияния. *Психологические исследования*. 2019. Т. 12. № 63. С. 12. <https://doi.org/10.54359/ps.v12i63.238>
- Пьянкова С.Д. Фрактально-аналитические исследования в психологии: особенности восприятия самоподобных объектов. *Психологические исследования*. 2016. Т. 9. № 46. С. 12.
- Смирнов В.В., Спиридонов Ф.Ф. Фрактальные модели стохастических процессов. *Южносибирский научный вестник*. 2013. № 1 (3). С. 99–102.
- Федер Е. *Фракталы*. М.: Мир, 1991. 254 с.
- Федотчев А.И. Фотоиндуцированные резонансные явления в электроэнцефалограмме человека как функция частоты, интенсивности и продолжительности стимуляции. *Биофизика*. 2001. Т. 46 (1). С. 112–117.
- Федотчев А.И., Бондарь А.Т. Тонкая структура ЭЭГ человека при разных частотах сенсорной стимуляции. *Сенсорные системы*. 1993. Т. 7 (2). С. 59–66.
- Федотчев А.И., Бондарь А.Т. Неспецифические механизмы адаптации ЦНС к прерывистым раздражениям, спектральная структура ЭЭГ и оптимальные параметры ритмических сенсорных воздействий. *Успехи физиологических наук*. 1996. Т. 27. № 4. С. 44–62.
- Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Акоев И.Г. Резонансные явления ритмической световой стимуляции с различной интенсивностью и частотой в ЭЭГ человека. *Журнал Высшая нервная деятельность им. И.П. Павлова*. 2001. Т. 51 (1). С. 17–23.
- Хараузов А.К., Климук М.А., Пономарев В.А., Иванова Л.Е., Подвигина Д.Н. Электрофизиологическое исследование осцилляторной активности мозга обезьян *tasaca mulatta*. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2021. Т. 57. № 3. С. 257–271. <https://doi.org/10.31857/S0044452921030050>
- Шустер Г. *Детерминированный хаос*. М.: Мир, 1988.
- Adaikkan C., Middleton S.J., Marco A., Pao P.C., Mathys H., Kim D.N.W. Gamma entrainment binds higher-order brain regions and offers neuroprotection. *Neuron*. 2019. V. 102. P. 929–943. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.011>
- Agrawal T., Gupta G.K., Rai V., Carroll J.D., Hamblin M.R. Pre-conditioning with low-level laser (light) therapy: light before the storm. *Dose Response*. 2014. V. 12 (4).

- P. 619–649.
<https://doi.org/10.2203/dose-response.14-032>. Agrawal
 Aks D., Sprott J. Quantifying aesthetic preference for chaotic patterns. *Empir Stud Arts*. 1996. V. 14 (1). P. 1–16.
- Albarracin R., Natoli R., Rutar M., Valter K., Provis J. 670 nm light mitigates oxygen-induced degeneration in C57BL/6J mouse retina. *BMC Neurosci*. 2013. V. 14. P. 125.
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-125>
- Albarracin R., Valter K. 670 nm Red Light Preconditioning Supports Muller Cell Function: Evidence from the White Light-induced Damage Model in the Rat Retina. *Photochem. Photobiol.* 2012. V. 88 (6). P. 1418–1427.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01130.x>
- Anders J.J., Arany P.R., Baxter G.D., Lanzafame R.J. Lightemitting diode therapy and low-level light therapy are photobiomodulation therapy. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019. V. 37. P. 63–65.
<https://doi.org/10.1089/PHOTOB.2018.4600>
- Babiloni C., Babiloni F., Carducci F., Cincotti F., Vecchio F., Cola B., Rossi S., Miniussi C., Rossini P.M. Functional frontoparietal connectivity during short-term memory as revealed by high-resolution EEG coherence analysis. *Behav. Neurosci.* 2004. V. 118. P. 687–697.
<https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.4.687>
- Baldauf D., Desimone R. Neural mechanisms of object-based attention. *Science*. 2014. V. 344. P. 424–427.
<https://doi.org/10.1126/science.1247003>
- Barlow J.S. An electronic method for detecting evoked responses of the brain and for reproducing their average waveforms. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1957. V. 9 (2). P. 340–343.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(57\)90068-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(57)90068-8)
- Barlow J.S. Rhythmic activity induced by photic stimulation in relation to intrinsic alpha activity of the brain in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1960. V. 12 (2). P. 317–326.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(60\)90005-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(60)90005-5)
- Basar E., Emek-Savaş D.D., Guntekin B., Yener G. Delay of cognitive gamma responses in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin*. 2016. V. 11. P. 106–115.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.01.015>
- Begum R., Powner M.B., Hudson N., Hogg C., Jeffery G. Treatment with 670 nm light upregulates cytochrome C oxidase expression and reduces inflammation in an age-related macular degeneration model. *PLoS ONE*. 2013. V. 8. P. e57828.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057828>
- Bell G., Marino A., Chesson A., Struve F. Electrical states in the rabbit brain can be altered by light and electromagnetic fields. *Brain Res*. 1992. V. 570 (1–2). P. 307–15.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90595-z](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90595-z)
- Bergandi L., Silvagno F., Grisolia G., Ponzetto A., Rappetti E., Astori M., Vercesi A., Lucia U. The Potential of Visible and Far-Red to Near-Infrared Light in Glaucoma Neuroprotection. *Appl. Sci*. 2021. V. 11. P. 5872.
<https://doi.org/10.3390/app11135872>
- Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1929. V. 87. P. 527–570.
<https://doi.org/10.1007/BF01797193>
- Bonaconsa M., Colavito V., Pifferi F., Aujard F., Schenker E., Dix S., Grassi-Zucconi G., Bentivoglio M., Bertini G. Cell clocks and neuronal networks: neuron ticking and synchronization in aging and aging-related neurodegenerative disease. *Curr. Alzheimer Res*. 2013. V. 10 (6). P. 597–608.
<https://doi.org/10.2174/15672050113109990004>
- Bondar A., Shubina L. Nonlinear reactions of limbic structure electrical activity in response to rhythmical photostimulation in guinea pigs. *Brain Research Bulletin*. 2018. V. 143. P. 73–82.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.10.002>
- Cameron M.A., Al Abed A., Buskila Y., Dokos S., Lovell N.H., Morley J.W. Differential effect of brief electrical stimulation on voltage-gated potassium channels. *J Neurophysiol*. 2017. V. 117 (5). P. 2014–2024.
<https://doi.org/10.1152/jn.00915.2016>
- Chan J.W., Chan N.C., Sadun A.A. Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain. *Eye Brain*. 2021. V. 13. P. 21–28.
<https://doi.org/10.2147/EB.S293765>
- Chen Y. Zipf's law, 1/f noise, and fractal hierarchy. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2012. V. 45 (1). P. 63–73.
<https://doi.org/10.1016/j.chaos.2011.10.001>
- Cheng W., Law P.K., Kwan H.C., Cheng R.S. Stimulation Therapies and the Relevance of Fractal Dynamics to the Treatment of Diseases. *OJRM*. 2014. V. 3. P. 73–94.
<https://doi.org/10.4236/ojrm.2014.34009>
- Cheng Y., Du Y., Liu H., Tang J., Veenstra A., Kern T.S. Photobiomodulation Inhibits Long-term Structural and Functional Lesions of Diabetic Retinopathy. *Diabetes*. 2018. V. 67 (2). P. 291–298.
<https://doi.org/10.2337/db17-0803>
- Cheung N., Donaghue K.C., Liew G., Rogers S.L., Wang J.J., Lim S.W., Jenkins A.J., Hsu W., Li Lee M., Wong T.Y. Quantitative assessment of early diabetic retinopathy using fractal analysis. *Diabetes Care*. 2009. V. 32 (1). P. 106–110.
<https://doi.org/10.2337/dc08-1233>
- Chung H., Dai T., Sharma S.K., Huang Y.-Y., Carroll J.D., Hamblin M.R. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng*. 2012. V. 40. P. 516–533.
<https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>
- Das M., Das D.K. Molecular mechanism of preconditioning. *IUBMB Life*. 2008. V. 60 (4). P. 199–203.
<https://doi.org/10.1002/iub.31>
- Di Ieva A., Esteban F.J., Grizzi F., Klonowski W., Martín-Landrove M. Fractals in the neurosciences, part II: clinical applications and future perspectives. *Neuroscientist*. 2015. V. 21 (1). P. 30–43.
<https://doi.org/10.1177/1073858413513928>
- Di Ieva A., Grizzi F., Jelinek H., Pellionisz A.J., Losa G.A. Fractals in the neurosciences, part I: general principles and basic neurosciences. *Neuroscientist*. 2014. V. 20 (4). P. 403–417.
<https://doi.org/10.1177/1073858413513927>
- Eells J.T., Wong-Riley M.T., VerHoeve J., Henry M., Buchman E.V., Kane M.P., Gould L.J., Das R., Jett M., Hodgson B.D., Margolis D., Whelan H.T. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*. 2004. V. 4. P. 559–567.
<https://doi.org/10.1016/j.mito.2004.07.033>
- Eells J.T., Henry M.M., Summerfelt P., Wong-Riley M.T., Buchmann E.V., Kane M., Whelan N.T., Whelan H.T.

- Therapeutic photobiomodulation for methanol-induced retinal toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003. V. 100 (6). P. 3439–3444.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0534746100>
- Ellinger F. *Medical Radiation Biology*. Springfield, 1957.
- Falsini B., Riva C.E., Logean E. Flicker-evoked changes in human optic nerve blood flow: relationship with retinal neural activity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2002. V. 43. P. 2309–2316.
- Finsen N. *La Phototherapie*. Paris: Carre ed Naud, Finsen Medicinske Lysinstitut de Copenhagen, 1899.
- Gamaleya N.F., Laser Biomedical Research in the USSR. *Laser Applications in Medicine and Biology*. Springer US: Boston, MA, 1977. P. 1–173.
- Gaiarsa J.L., Caillard O., Ben-Ari Y. Long-term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses: mechanisms and functional significance. *Trends Neurosci*. 2002. V. 25 (11). P. 564–70.
[https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(02\)02269-5](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)02269-5)
- Geneva I.I. Photobiomodulation for the treatment of retinal diseases: a review. *Int J Ophthalmol*. 2016. V. 9 (1). P. 145–152.
<https://doi.org/10.18240/ijo.2016.01.24>
- Gerrow K., Triller A. Synaptic stability and plasticity in a floating world. *Curr Opin Neurobiol*. 2010. V. 20 (5). P. 631–9.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.06.010>
- Geula C. Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease: hippocampus and cortical cholinergic innervation. *Neurology*. 1998. V. 51 (1). P. S18.
https://doi.org/10.1212/wnl.51.1_suppl_1.s18
- Giacci M., Wheeler L., Lovett S., Dishington E., Majda B., Bartlett C., Thornton E., Harford-Wright E., Leonard A., Vink R., Harvey A.R., Provis J., Dunlop S. Differential effects of 670 and 830 nm red near infrared irradiation therapy: a comparative study of optic nerve injury, retinal degeneration, traumatic brain and spinal cord injury. *PLoS ONE*. 2014. V. 9 (8). P. e104565.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104565>
- Gidday J.M. Adaptive plasticity in the retina: protection against acute injury and neurodegenerative disease by conditioning stimuli. *Cond. Med*. 2018. V. 1 (2). P. 85–97.
- Gilbert C.D., Li W. Adult Visual Cortical Plasticity. *Neuron*. 2012. V. 75 (2). P. 250–264.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.06.030>
- Goldberger A.L. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *The Lancet*. 1996; V. 347 (9011). P. 1312–1314.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90948-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90948-4)
- Goldberger A.L. Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Perspect. Biol. Med*. 1997. V. 40. P. 543–561.
<https://doi.org/10.1353/pbm.1997.0063>
- Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Harsdorf J.M., Ivanov P.Ch., Peng C.-K., Stanley H.E. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc. Nat. Acad. Sci*. 2002. V. 99 (1). P. 2466–2472.
<https://doi.org/10.1073/pnas.012579499>
- Goldberger A.L., Ridney D.R., West B.J. Chaos and fractals in human physiology. *Sci. Am*. 1990. V. 262 (2). P. 42–49.
<https://doi.org/10.1038/scientificamerican0290-42>
- Guevara Erra R., Perez Velazquez J.L., Rosenblum M. Neural Synchronization from the Perspective of Non-linear Dynamics. *Front Comput Neurosci*. 2017. V. 11. P. 98.
<https://doi.org/10.3389/fncom.2017.00098>
- Halley J.M., Inchausti P. The increasing importance of 1/f noise as models of ecological variability. *Fluctuation and Noise Letters*. 2004. V. 4 (2). R1–R26.
<https://doi.org/10.1142/S0219477504001884>
- Hastings M.H., Reddy A.B., Maywood E.S. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat. Rev. Neurosci*. 2003. V. 4 (8). P. 649–661.
<https://doi.org/10.1038/nrn1177>
- Hausdorff J.M., Ashkenazy Y., Peng C.K., Ivanov P.C., Stanley H.E., Goldberger A.L. When human walking becomes random walking: fractal analysis and modeling of gait rhythm fluctuations. *Physica A*. 2001. V. 302. P. 138–147.
[https://doi.org/10.1016/s0378-4371\(01\)00460-5](https://doi.org/10.1016/s0378-4371(01)00460-5)
- Hazard C., Kimport C., and Johnson D. (1998–1999). *Fractal Music. Research Project*. Available 1 December 2015 at: <http://www.tursiops.cc/fm/>
- Heinrichs-Graham E., Kurz M.J., Becker K.M., Santamaria P.M., Gendelman H.E., Wilson T.W. Hypersynchrony despite pathologically reduced beta oscillations in patients with Parkinson's disease: a pharmacomagnetoencephalography study. *J. Neurophysiol*. 2014. V. 112. P. 1739–1747.
<https://doi.org/10.1152/jn.00383.2014>
- Heiskanen V., Hamblin M.R. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? *Photochem Photobiol Sci*. 2018. V. 17. P. 1003–1017.
<https://doi.org/10.1039/c8pp90049c>
- Henrich-Noack P., Sergeeva E.G., Eber T., You Q., Voigt N., Köhler Y., Wagner S., Lazik S., Mawrin Ch., Xu G., Biswas S., Sabel B.A., Kai-Shun Leung Ch. Electrical brain stimulation induces dendritic stripping but improves survival of silent neurons after optic nerve damage. *Scientific Reports*. 2017. V. 7. P. 627.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-00487-z>
- Herz D.M., Florin E., Christensen M.S., Reck C., Barbe M.T., Tscheuschler M.K. Dopamine replacement modulates oscillatory coupling between premotor and motor cortical areas in Parkinson's disease. *Cereb Cortex*. 2014. V. 24 (11). P. 2873.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bht140>
- Huang T.L., Charyton C. A comprehensive review of the psychological effects of brainwave entrainment. *Altern Ther Health Med*. 2008. V. 14 (5). P. 38–50.
- Iaccarino H.F., Singer A.C., Martorell A.J., Rudenko A., Gao F., Gillingham T.Z. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*. 2016. V. 540. P. 230–235.
<https://doi.org/10.1038/nature20587>
- Ingold N. *Lichtduschen: geschichte einer gesundheitstechnik*. 1890–1975. Zürich. Switzerland: Chronos Verlag, 2015. 280 p.
 URL: library.oapen.org/handle/20.500.12657/31817.
- Ivandic B.T., Ivandic T. Low-level laser therapy improves vision in a patient with retinitis pigmentosa. *Photomed Laser Surg*. 2014. V. 32 (3). P. 181–184.
<https://doi.org/10.1089/pho.2013.3535>

- Ivanova E., Yee C.W., Baldoni R., Sagdullaev B.T. Aberrant activity in retinal degeneration impairs central visual processing and relies on Cx36- containing gap junctions. *Exp Eye Res.* 2016. V. 150. P. 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.05.013>
- Jean-Louis G., Zizi F., Lazzaro D.R., Wolintz A.H. Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis. *J Circadian Rhythms.* 2008; 6: 1. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-6-1>
- Johnstone D.M., Moro C., Stone J., Benabid A.-L., Mitrofanis J. Turning on lights to stop neurodegeneration: the potential of near infrared light therapy in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Front. Neurosci.* 2016. V. 9. Art. № 500. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00500>
- Kaladchibachi S., Fernandez F. Precision Light for the Treatment of Psychiatric Disorders. *Neural Plast.* 2018. V. 2018. P. 5868570. <https://doi.org/10.1155/2018/5868570>
- Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 1999. V. 49 (1). P. 1–17. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(98\)00219-X](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(98)00219-X)
- Karu T.I., Pyatibrat L.V., Kolyakov S.F., Afanasyeva N.I. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *J Photochem Photobiol B.* 2005. V. 81 (2). P. 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2005.07.002>
- Kim S., Kim S., Khalid A., Jeong Y., Jeong B., Lee S.T., Jung K.H., Chu K., Lee S.K., Jeon D. Rhythmical Photostimulation at Alpha Frequencies Produces Antidepressant-Like Effects in a Mouse Model of Depression. *PLoS One.* 2016. V. 4. 11 (1). P. e0145374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145374>
- Kim S.I., Jeong J., Kwak Y., Kim Y.I., Jung S.H., Lee K. J. Fractal Stochastic Modeling of Spiking Activity in Suprachiasmatic Nucleus Neurons. *J Comput Neurosci.* 2005. V. 19. P. 39–51. <https://doi.org/10.1007/s10827-005-0149-x>
- Klausner G., Troussier I., Canova C.H., Bensadoun R.-J. Clinical use of photobiomodulation as a supportive care during radiation therapy. *Support Care Cancer.* 2022. V. 30. P. 13–19. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06518-w>
- Klimesch W., Sauseng P., Gerloff C. Enhancing Cognitive Performance with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation at Human Individual Alpha Frequency. *Eur J Neurosci.* 2003. V. 17 (5). P. 1129–1133. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02517.x>
- Koenig T., Prichep L., Dierks T., Hubl D., Wahlund L.O., John E.R., Jelic V. Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2005. V. 26 (2). P. 165–171. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.008>
- Koch S., Della-Morte D., Dave K.R., Sacco R.L., Perez-Pinzon M.A. Biomarkers for ischemic preconditioning: finding the responders. *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* 2014. V. 34 (6). P. 933–941. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.42>
- Laaksonen K., Helle L., Parkkonen L., Kirveskari E., Mäkelä J.P., Mustanoja S., Tatlisumak T., Kaste M., Forss N. Alterations in spontaneous brain oscillations during stroke recovery. *PLoS One.* 2013. V. 8. P. e61146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061146>
- Lazarev V.V., Simpson D.M., Schubsky B.M., Deazevedo L.C. Photostimulation in the electroencephalogram of children and adolescents: harmonic structure and relation to the resting state. *Braz J Med Biol Res.* 2001. V. 34 (12). P. 1573–1584. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2001001200010>
- Lee K., Park Y., Suh S.W. Optimal flickering light stimulation for entraining gamma waves in the human brain. *Sci Rep.* 2021. V. 11. P. 16206. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95550-1>
- Li Y., Tong Sh., Liu D., Gai Y., Wang X., Wang J., Qui Y., Zhu Y. Abnormal EEG complexity in patients with schizophrenia and depression. *Clin. Neurophysiol.* 2008. V. 119. P. 1232–1241. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.104>
- Lipsitz L.A. Aging as a Process of Complexity Loss. In: Deisboeck, T.S., Kresh, J.Y. (eds) *Complex Systems Science in Biomedicine. Topics in Biomedical Engineering International Book Series.* Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-387-33532-2_28
- Liu J., Tong K., Lin Y., Lee V.W.H., So K.F., Shih K.C., Lai J.S.M., Chiu K. Effectiveness of Microcurrent Stimulation in Preserving Retinal Function of Blind Leading Retinal Degeneration and Optic Neuropathy: A Systematic Review. *Neuromodulation.* 2021. V. 24 (6). P. 992–1002. <https://doi.org/10.1111/ner.13414>
- Liu X., Zhang C., Ji Z., Ma Y., Shang X., Zhang Q., Zheng W., Zheng W., Li X., Gao J., Wang R., Wang J., Yu H. Multiple characteristics analysis of Alzheimer's electroencephalogram by power spectral density and Lempel–Ziv complexity. *Cogn. Neurodyn.* 2016. V. 10 (2). P. 121–133. <https://doi.org/10.1007/s11571-015-9367-8>
- Liu Y.L., Gong S.Y., Xia S.T., Wang Y.L., Peng H., Shen Y., Liu C.F. Light therapy: a new option for neurodegenerative diseases. *Chinese Medical Journal.* 2021. V. 134 (6). P. 634–645. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001301>
- Lowen S.B., Teich V.C. Fractal renewal processes generate 1/f noise. *Physical review A. Atomic, molecular, and optical physics.* 1993. V. 47 (2). P. 992–1001. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.47.992>
- Lowen S.B., Ozaki T., Kaplan E., Saleh B.E.A., Teich M.C. Fractal features of dark, maintained, and driven neural discharges in the cat visual system. *Methods.* 2001. V. 24. P. 377–394. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1207>
- Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yücel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis. Res.* 2011. V. 51 (2). P. 243–250. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.08.003>
- Mandelbrot B.B. *The Fractal Geometry of Nature.* Freeman: New York, 1982.
- Martorell A., Paulson A.L., Suk H.J., Abdurrob F., Drummond G., Guan W., Young J., Kim D., Kritskiy O., Barker S., Mangena V., Prince S., Brown E., Chung K., Boyden E.S., Singer A.C., Tsai L.H. Multi-sensory Gamma Stimulation Ameliorates Alzheimer's-Associated Pathology and Improves Cognition. *Cell.* 2019.

- V. 177 (2). P. 256–271.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.014>
- McDermott B., Porter E., Hughes D., McGinley B., Lang M., O'Halloran M., Jones M. Gamma Band Neural Stimulation in Humans and the Promise of a New Modality to Prevent and Treat Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018. V. 65 (2). P. 363–392.
<https://doi.org/10.3233/JAD-180391>
- McDonagh A.F. Phototherapy: From Ancient Egypt to the New Millennium. *J. Perinatol.* 2002. V. 21 (1). P. S7–S12.
<https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210625>
- Menzler J., Channappa L., Zeck G. Rhythmic ganglion cell activity in bleached and blind adult mouse retinas. *PLoS One.* 2014. V. 9 (8). P. e106047.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106047>
- Mester E., Ludany G., Selyei M., Szende B., Total G.J. The stimulating effect of low power laser rays on biological systems. *Laser Rev.* 1968. V. 1. P. 3.
- Mcallister A.K. Cellular and molecular mechanisms of dendrite growth. *Cerebral Cortex.* 2000. V. 10 (10). P. 963–973.
<https://doi.org/10.1093/cercor/10.10.963>
- Najjar R.P., Zeitzer J.M. Temporal integration of light flashes by the human circadian system. *J. Clin. Invest.* 2016. V. 126 (3). P. 938–947.
<https://doi.org/10.1172/JCI82306>
- Natoli R., Valter K., Barbosa M., Dahlstrom J., Rutar M., Kent A., Provis J. 670nm Photobiomodulation as a Novel Protection against Retinopathy of Prematurity: Evidence from Oxygen Induced Retinopathy Models. *PLoS ONE.* 2013. V. 8 (8). P. e72135.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072135>
- Natoli R., Zhu Y., Valter K., Bisti S., Eells J., Stone J. Gene and noncoding RNA regulation underlying photoreceptor protection: microarray study of dietary antioxidant saffron and photobiomodulation in rat retina. *Mol. Vis.* 2010. V. 16. P. 1801–1822.
- Noonan J.E., Lamoureux E.L., Sarossy M. Neuronal activity-dependent regulation of retinal blood flow. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015. V. 43. P. 673–682.
<https://doi.org/10.1111/ceo.12530>
- Notbohm A., Herrmann C.S. Flicker regularity is crucial for entrainment of alpha oscillations. *Front. Human Neurosci.* 2016. V. 10. P. 503.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00503>
- Pantazopoulos H., Gamble K., Stork O., Amir S. Circadian Rhythms in Regulation of Brain Processes and Role in Psychiatric Disorders. *Neural Plast.* 2018. V. 2018. P. 5892657.
<https://doi.org/10.1155/2018/5892657>
- Park Y., Lee K., Park J., Bae J.B., Kim S.-S., Kim D.-W., Woo S.J., Yoo S., Kim K.W. Optimal flickering light stimulation for entraining gamma rhythms in older adults. *Sci Rep.* 2022. V. 12. P. 15550.
<https://doi.org/10.1038/S41598-022-19464-2>
- Passaglia C.L., Troy J.B. Impact of Noise on Retinal Coding of Visual Signals. *J. Neurophysiol.* 2004. V. 92. P. 1023–1033.
<https://doi.org/10.1152/jn.01089.2003>
- Pascual-Leone A., Freitas C., Oberman L., Horvath J.C., Halko M., Eldaief M., Bashir S., Vernet M., Shafi M., Westover B., Vahabzadeh-Hagh A.M., Rotenberg A. Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topogr.* 2011. V. 24. P. 302–315.
<https://doi.org/10.1007/s10548-011-0196-8>
- Peng C.-K., Mietus J., Hausdorff J.M., Havlin S., Stanley H.E., Goldberger A.L. Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat. *Phys. Rev. Lett.* 1993. V. 70. P. 1343–1346.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.70.1343>
- Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J. *Synchronization: A universal concept in nonlinear sciences.* Cambridge, Cambridge University Press, 2003.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511755743>
- Pino O. A randomized controlled trial (RCT) to explore the effect of audio-visual entrainment among psychological disorders. *Acta Biomed.* 2022. V. 92 (6). P. e2021408.
<https://doi.org/10.23750/abm.v92i6.12089>
- Pogosyan A., Gaynor L.D., Eusebio A., Brown P. Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol.* 2009. V. 19 (19). P. 1637–1641.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.07.074>
- Polak K., Schmetterer L., Riva C.E. Influence of flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002. V. 43 (8). P. 2721–2726.
- Porcu A., Riddle M., Dulcis D., Welsh D.K. Photoperiod-Induced Neuroplasticity in the Circadian System. *Neural Plast.* 2018. V. 2018. P. 5147585.
<https://doi.org/10.1155/2018/5147585>
- Porciatti V., Ventura L.M. Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J Neuroophthalmol.* 2012. V. 32 (4). P. 354–358.
<https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3182745600>
- Quirk B.J., Desmet K.D., Henry M. Therapeutic effect of near infrared (NIR) light on Parkinson's disease models. *Front. Biosci.* 2012. V. 4. P. 818–823.
<https://doi.org/10.2741/E421>
- Rabinovich M.I., Abarbanel H.D. The role of chaos in neural systems. *Neuroscience.* 1998. V. 87 (1). P. 5–14.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00091-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00091-8)
- Rahman S.A., St Hilaire M.A., Chang A.M. Circadian phase resetting by a single short-duration light exposure. *JCI Insight.* 2017. V. 2 (7). P. e89494.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.89494>
- Reichenbach A., Bringmann A. New functions of muller cells. *Glia.* 2013. V. 61 (5). P. 651–678.
<https://doi.org/10.1002/glia.22477>
- Rieke F., Baylor D.A. Origin and functional impact of dark noise in retinal cones. *Neuron.* 2000. V. 26 (1). P. 181–186.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81148-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81148-4)
- Riva C.E., Falsini B., Logean E. Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow: luminance versus chromatic modulation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. V. 42 (3). P. 756–762.
- Riva C.E., Logean E., Falsini B. Temporal dynamics and magnitude of the blood flow response at the optic disk in normal subjects during functional retinal flicker-stimulation. *Neurosci. Lett.* 2004. V. 356 (2). P. 75–78.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.08.069>

- Rodriguez E., George N., Lachaux J.P., Martinerie J., Renault B., Varela F.J. Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature*. 1999. V. 397 (6718). P. 430–433.
<https://doi.org/10.1038/17120>
- Rojas J.C., Lee J., John J.M., Gonzalez-Lima F. Neuroprotective effects of near-infrared light in an in vivo model of mitochondrial optic neuropathy. *J Neurosci*. 2008. V. 28. P. 13511–13521.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3457-08.2008>
- Rojas J.C., Gonzalez-Lima F. Low-level light therapy of the eye and brain. *Eye & Brain*. 2011. V. 3. P. 49–67.
<https://doi.org/10.2147/EB.S21391>
- Roux F., Wibral M., Mohr H.M., Singer W., Uhlhaas P.J. Gamma-band activity in human prefrontal cortex codes for the number of relevant items maintained in working memory. *J. Neurosci*. 2012. V. 32. P. 12411–12420.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.0421-12.2012>
- Salansky N., Fedotchev A., Bondar A. Responses of the nervous system to low frequency stimulation and EEG rhythms: clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev*. 1998. V. 22 (3). P. 395–409.
[https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(97\)00029-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(97)00029-8)
- Sehic A., Guo S., Cho K.-S., Corraya R.M., Chen D.F., Utheim T.P. Electrical stimulation as a means for improving vision. *Am J Pathol*. 2016. V. 186. № 11. P. 2783–2797.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.07.017>
- Shin Y.W., O'Donnell B.F., Youn S., Kwon J.S. Gamma oscillation in schizophrenia. *Psychiatry Investig*. 2011. V. 8 (4). P. 288–296.
<https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.4.288>
- Siebnner H.R., Ziemann U. Rippling the cortex with high-frequency (>100 Hz) alternating current stimulation. *J. Physiol*. 2010. V. 588 (Pt. 24). P. 4851.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.200857>
- Siever D., Collura T. Audio–Visual Entrainment: Physiological Mechanisms and Clinical Outcomes. In: *Rhythmic Stimulation Procedures in Neuromodulation*. Ed. by J.R. Evans and R.R. Turner. Academic Press, 2017. P. 51–95.
- Silvestre D., Arleo A., Allard R. Internal noise sources limiting contrast sensitivity. *Sci Rep*. 2018. V. 8 (1). P. 2596.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-20619-3>
- Srinivasan A., Karuppathal E., Venkatesan K.R., Kalpana R. Brainwave Entrainment through External Sensory Stimulus: A Therapy for Insomnia (1784). *Neurology*. 2020. V. 94 (15).
- Storch D., Gaston K.J., Cepák J. Pink landscapes: 1/f spectra of spatial environmental variability and bird community composition. *Proc Biol Sci*. 2002. V. 269. P. 1791–1796.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2002.2076>
- Tang H., Vitiello M.V., Perlis M., Mao J.J., Riegel B. A pilot study of audio-visual stimulation as a self-care treatment for insomnia in adults with insomnia and chronic pain. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2014. V. 39 (3–4). P. 219–225.
<https://doi.org/10.1007/s10484-014-9263-8>
- Tang J., Herda A.A., Kern T.S. Photobiomodulation in the treatment of patients with non-center-involving diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2014. V. 98. P. 1013–1015.
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304477>
- Taylor R.P., Spehar B., Donkelaar P.V., Hagerhall C.M. Perceptual and physiological responses to Jackson Pollock's fractals. *Front Hum Neurosci*. 2011. V. 5. P. 60.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00060>
- Taylor R.P., Spehar B., Wise J.A., Clifford C.W., Newell B.R., Hagerhall C.M., Purcell T., Martin T.P. Perceptual and physiological responses to the visual complexity of fractal patterns. *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci*. 2005. V. 9. P. 89–114.
- Taylor R.P., Sprott J.C. Biophilic fractals and the visual journey of organic Screen-savers. *J Non-Linear Dyn Psychol Life Sci*. 2008. V. 12. P. 117–129.
- Taylor R.P. The Potential of Biophilic Fractal Designs to Promote Health and Performance: A Review of Experiments and Applications. *Sustainability*. 2021. V. 13. P. 823.
<https://doi.org/10.3390/su13020823>
- Teich M.C., Heneghan C., Lowen S.B., Ozaki T., Kaplan E. Fractal character of the neural spike train in the visual system of the cat. *J Opt Soc Am A*. 1997. V. 14. P. 529–546.
<https://doi.org/10.1364/josaa.14.000529>
- Thut G., Veniero D., Romei V., Miniussi C., Schyns P., Gross J. Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Curr Biol*. 2011. V. 21 (14). P. 1176–1185.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.049>
- Traikapi A., Konstantinou N. Gamma Oscillations in Alzheimer's Disease and Their Potential Therapeutic Role. *Front. Syst. Neurosci*. 2021. V. 15. P. 782399.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.782399>
- Turrigiano G.G. The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. *Cell*. 2008. V. 135 (3). P. 422–435.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.008>
- Uhlhaas P.J., Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2010. V. 11 (2). P. 100–113.
<https://doi.org/10.1038/nrn2774>
- Vasseur D.A., Yodzis P. The color of environmental noise. *Ecology*. 2004. V. 85(4). P. 1146–1152.
<https://doi.org/10.1890/02-3122>
- Verrotti A., Tocco A.M., Salladini C., Latini G., Chiarelli F. Human photosensitivity: from pathophysiology to treatment. *Eur J Neurol*. 2005. V. 12 (11). P. 828–841.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01085.x>
- Von Gall C. The Effects of Light and the Circadian System on Rhythmic Brain Function. *Int. J. Mol. Sci*. 2022. V. 23. P. 2778.
<https://doi.org/10.3390/ijms23052778>
- Westlake K.P., Hinkley L.B., Bucci M., Guggisberg A.G., Byl N., Findlay A.M., Henry R.G., Nagarajan S.S. Resting state alpha-band functional connectivity and recovery after stroke. *Exp Neurol*. 2012. V. 237. P. 160–169.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.06.020>
- Wilkins A., Veitch J., Lehman B. LED lighting flicker and potential health concerns: IEEE standard PAR1789 update 2010. *IEEE Energy Conversion Congress and Exposition*, 2010. P. 171–178.
<https://doi.org/10.1109/ECCE.2010.5618050>

- Wilkins A.J., Bonanni P., Porciatti V., Guerrini R. Physiology of human photosensitivity. *Epilepsia*. 2004. V. 45 (1). P. 7–13.
<https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.451009x>
- Williams J., Ramaswamy D., Oulhaj A. 10 Hz flicker improves recognition memory in older people. *BMC Neurosci*. 2006. V. 7 (5). P. 21.
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-21>
- Williams J.H. Frequency-specific effects of flicker on recognition memory. *Neuroscience*. 2001. V. 104. P. 283–286.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00579-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00579-0)
- Yamamoto Y., Hughson R.L. On the fractal nature of heart rate variability in humans: effects of data length and β -adrenergic blockade. *Am. J. Physiol*. 1994. V. 266. R40–R49.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.266.1.r40>
- Yu W.-S., Kwon S.-H., Agadagba S.K., Chan L.-L.-H., Wong K.-H., Lim L.-W. Neuroprotective effects and therapeutic potential of transcorneal electrical stimulation for depression. *Cells*. 2021. V. 10. P. 2492.
<https://doi.org/10.3390/cells10092492>
- Yuvaraj R., Murugappan M. Hemispheric asymmetry non-linear analysis of EEG during emotional responses from idiopathic Parkinson's disease patients. *Cogn. Neurodyn*. 2016. V. 10 (3). P. 225.
<https://doi.org/10.1007/s11571-016-9375-3>
- Zaehle T., Rach S., Herrmann C.S. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One*. 2010. V. 5. P. e13766.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013766>
- Zafar S., Sachdeva M., Frankfort B.J., Channa R. Retinal neurodegeneration as an early manifestation of diabetic eye disease and potential neuroprotective therapies. *Curr. Diabetes Rep*. 2019. V. 19 (4). P. 17.
<https://doi.org/10.1007/s11892-019-1134-5>
- Zeck G. Aberrant activity in degenerated retinas revealed by electrical imaging. *Front Cell Neurosci*. 2016. V. 10. P. 25.
<https://doi.org/10.3389/FNCEL.2016.00025>
- Zhang Y., Wang C., Sun C., Zhang X., Wang Y., Qi H., He F., Zhao X., Wan B., Du J., Ming D. Neural complexity in patients with poststroke depression: A resting EEG study. *J Affect Disord*. 2015. V. 188. P. 310–318.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.017>
- Zhang Y.S., Guo D., Xu P., Zhang Y., Yao D. Robust frequency recognition for SSVEP-based BCI with temporally local multivariate synchronization index. *Cogn. Neurodyn*. 2016. V. 10. P. 505–511.
<https://doi.org/10.1007/s11571-016-9398-9>
- Zhuang J., Madden D.J., Cunha P., Badea A., Davis S.W., Potter G.G., Lad E.M., Cousins S.W., Chen N.-K., Allen K., Maciejewski A.J., Fernandez X.D., Diaz M.T., Whitson H.E. Cerebral white matter connectivity, cognition, and age-related macular degeneration. *NeuroImage: Clinical*. 2021. V. 30. P. 102594.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102594>
- Zueva M., Spiridonov I., Semenova N., Tsapenko I., Maglakelidze N., Stadelman J. The LED fractal stimulator and first evidence of its application in electroretinography. *Doc. Ophthalmologica*. 2017. V. 135 (Suppl 1). P. 35–36.
<https://doi.org/10.1007/s10633-017-9609-7>
- Zueva M.V. Dynamic fractal flickering as a tool in research of non-linear dynamics of the evoked activity of a visual system and the possible basis for new diagnostics and treatment of neurodegenerative diseases of the retina and brain. *World Appl Sci J*. 2013. V. 4 (27). P. 462–468.
<https://doi.org/10.5829/idosi.wasj.2013.27.04.13657>
- Zueva M.V. Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world. *Front Aging Neurosci*. 2015. V. 7. P. 135.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00135>
- Zueva M.V., Kovalevskaya M.A., Donkareva O.V., Starikova M.A., Karankevitch A.I., Taranov A.A., Antonyan V.B. The impact of complex-structured optical signals on color perception and light sensitivity in patients with suspicion of glaucoma and primary open-angle glaucoma. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2018. V. 9. P. 74.
<https://doi.org/10.4172/2155-9570-C8-100>

Problems and prospects of new methods of light stimulation in visual rehabilitation

M. V. Zueva^{a, #}, V. I. Kotelin^a, N. V. Neroeva^a, D. V. Fadeev^a, and O. M. Manko^b

^aHelmholtz Medical Research Center of Eye Diseases 105062 Moscow, St. Sadovaya-Chernogryazskaya 14/19, Russia

^bInstitute of Biomedical Problems RAS 123007 Moscow, Khoroshevskoe sh., 76A, Russia

[#]E-mail: visionlab@yandex.ru

Neurodegenerative retinal diseases such as age-related macular degeneration, glaucoma, and diabetic retinopathy remain the leading causes of low vision and blindness worldwide. Visual rehabilitation of patients who are visually impaired due to neurodegenerative diseases of the retina requires solving problems associated with a violation of the structure of neural networks and a deficiency of visual functions provided by these networks. Despite certain successes in the application of innovative methods of therapy, it is important to develop new approaches to visual rehabilitation to improve the quality of life of visually impaired patients. In visual rehabilitation, not only medical, but also various non-pharmacological therapy strategies are widely used to protect and restore the structure of the retina and its function. Among them, a separate niche is occupied by the technologies of vision stimulation therapy (phototherapy), the analysis of the main aspects of which is the task of this review. The vector of new research in the field of phototherapy is aimed at developing methods

that can maximize the plasticity of the visual system to increase the effectiveness of its protection and recovery in neurodegenerative pathology. In this regard, new technologies of fractal phototherapy have great potential in visual rehabilitation.

Keywords: neurodegenerative diseases, age-related retina diseases, low vision, visual rehabilitation, neuro-plasticity, phototherapy, photobiomodulation, biorhythms, fractal dynamics

REFERENCES

- Anishchenko V.S. Dinamicheskie sistemy [Dynamic systems]. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal [Soros Educational Journal]*. 1997. (11). P. 77. (In Russian) Available at http://www.pereplet.ru/nauka/Soros/pdf/9711_077.pdf
- Balashova A.N., Dityaev A.E., Mukhina I.V. Formy i mekhanizmy gomeostaticheskoy sinapticheskoy plastichnosti. [Forms and Mechanisms of Homeostatic Synaptic Plasticity]. *Sovremennyye tekhnologii v medicine [Modern Technologies in Medicine]*. 2013. T. 5 (2). P. 98–107. (in Russian).
- Zaguskin S.L. Metody i ustroystva khronodiagnostiki i bioupravlyayemoy khronofizioterapii [Methods and devices for chronodiagnosics and biocontrolled chronophysiotherapy]. *Sovremennyye voprosy biomeditsiny [Modern issues of biomedicine]*. 2018. V. 2 (3). P. 71–78 (in Russian).
- Zaguskin S.L. Ritmy kletki i zdorovye cheloveka. [Cell rhythms and human health] *Khronobiologiya i khronomeditsina. [Chronobiology and chronomedicine]*. Rostov n/D: publishing house of the Southern Federal University. 2010. 292 p. (in Russian).
- Zueva M.V. Perspektivnost primeneniya nelineynoy stimulyatsionnoy terapii v lechenii travmaticheskikh povrezhdeniy golovnoy mozga i podderzhanii kognitivnykh funktsiy u pozhilykh lits [Prospects for the use of non-linear stimulation therapy in the treatment of traumatic brain injuries and maintaining cognitive functions in the elderly]. *Obozreniye psikiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva [Review of Psychiatry and Medical Psychology. V.M. Bekhterev]*. 2018. № 2. P. 36–43. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-36-43> (in Russian).
- Zueva M.V. Technologies of nonlinear stimulation: role in the treatment of diseases of the brain and the potential applications in healthy individuals. *Human Physiology*. 2018. V. 44. № 3. P. 289–299. <https://doi.org/10.1134/S0362119718030180> (translated in English).
- Zueva M.V., Karankevich A.I. Stimulyator slozhnostrukturirovannymi opticheskimi signalami i sposob yego ispol'zovaniya [Stimulator with complex-structured optical signals and method for operation thereof]. Patent RF No. 2680185. 2018 c.
- Zueva M.V., Kovalevskaya M.A., Donkareva O.V., Karankevich A.I., Tsapenko I.V., Taranov A.A., Antonyan V.B. Fraktal'naya fototerapiya v neyroproteksii glaukomy [Fractal phototherapy in the neuroprotection of glaucoma]. *Oftalmologiya [Ophthalmology in Russia]*. 2019. V. 16 (3). P. 317–328 (in Russian) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-317-328>
- Zueva M.V., Kogoleva L.V., Katargina L.A. Plastichnost' setchatki pri retinopatii nedonoshennykh i perspektivy fototerapii [Retinal plasticity in retinopathy of prematurity and prospects for phototherapy]. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal [Russian ophthalmological journal]*. 2020. V. 13 (1). P. 77–84 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-77-84>
- Zueva M.V., Rapoport S.I., Tsapenko I.V., Bubeev Yu.A., Manko O.M., Smoleevskiy A.E. Narusheniya fiziologicheskikh ritmov pri neurodegenerativnykh zabolevaniyakh: problemy i perspektivy svetovoy terapii [Disorders of physiological rhythms in neurodegenerative diseases: problems and prospects of light therapy]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical medicine]*. 2016. V. 94 (6). P. 427–432 (in Russian) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-6-427-432>
- Zueva M.V., Spiridonov I.N., Semenova N.A., Rezykh S.V. Generator fraktal'nykh mel'kanykh dlyovoy terapii [Fractal flicker generator for biomedical research]. Patent RF No. 2014107497A. 2015.
- Karu T.I., Afanaseva N.I. Tsitokhrom-s-oksidaaza kak pervichnyy fotoaktseptor pri lazernom vozdeystvii sveta vidimogo i blizhnego IK-diapazona na kul'turu kletok [Cytochrome c-oxidase as a primary photoacceptor during laser action of visible and near-IR light on cell culture]. *Doklady AN [AN reports]*. 1995. V. 342 (5). P. 693–695 (in Russian).
- Komarov F.I., Zaguskin S.L., Rapoport S.I. Khronobiologicheskoye napravleniye v meditsine: bioupravlyayemaya khronofizioterapiya [Chronobiological direction in medicine: biocontrolled chronophysiotherapy]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive]*. 1994. V. 8. P. 3–6 (in Russian).
- Moskvina S.V. K voprosu o mekhanizmah terapevticheskogo deystviya nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya (NILI) [Forms and mechanisms of homeostatic synaptic plasticity]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologiy [Modern technologies in medicine]*. 2008. (1). P. 42–45 (In Russian).
- Neroev V.V., Zueva M.V., Manakhov P.A., Neroeva N.V., Shan A.V., Chuykin N.K., Fadeev D.V. Sposob uluchsheniya funktsional'noy aktivnosti zritel'noy sistemy s pomoshch'yu fraktal'noy fototerapii s ispol'zovaniyem stereoskopicheskogo displeya [A method for improving the functional activity of the visual system using fractal phototherapy using a stereoscopic display]. Patent RF No. 2773684. 2022.
- Neroev V.V., Zueva M.V., Neroeva N.V., Fadeev D.V., Kotelin V.I., Sumin S.L., Buryi E.V. Ustroystvo dlya fraktal'noy fotostimulyatsii zritel'noy sistemy [Device for fractal photostimulation of the visual system]. Patent RF No. 211969. 2022.
- Neroev V.V., Zueva M.V., Neroeva N.V., Fadeev D.V., Tsapenko I.V., Okhotsimskaya T.D., Kotelin V.I., Pavlenko T.A., Chesnokova N.B. Vozdeystviye fraktal'noy zritel'noy stimulyatsii na zdorovuyu setchatku krolika: funktsional'nyye, morfometricheskiye i biokhimicheskiye issledovaniya [Effect of fractal visual stimulation on healthy rabbit retina: functional, morphometric and biochemical studies]. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy*

- zhurnal [Russian ophthalmological journal]*. 2022. V. 15 (3). P. 99–111 (in Russian).
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-99-111>
- Neimark Yu.I., Landa P.S. *Stokhasticheskie i haoticheskie kolebaniya [Stochastic and chaotic oscillations]*. Moskva: Nauka, 1987.
- Pyankova S.D. Subyektivnyye otsenki vizual'noy slozhnosti i esteticheskoy privlekatel'nosti fraktal'nykh izobrazheniy: individual'nyye razlichiya i geneticheskiye vliyaniya [Subjective assessments of the visual complexity and aesthetic appeal of fractal images: individual differences and genetic influences]. *Psikhologicheskkiye issledovaniya [Psychological research]*. 2019. V. 12 (63). P. 12. (in Russian).
<https://doi.org/10.54359/ps.v12i63.238>
- Pyankova S.D. Fraktalno analiticheskiye issledovaniya v psikhologii: osobennosti vospriyatiya samopodobnykh ob'yektov [Fractal-analytical research in psychology: features of perception of self-similar objects]. *Psikhologicheskkiye issledovaniya [Psychological research]*. 2016. V. 9 (46). P. 12 (in Russian).
- Smirnov V.V., Spiridonov F.F. Fraktal'nye modeli stokhasticheskikh processov [Fractal models of stochastic processes]. *Yuzhnosibirskiy nauchnyy vestnik [South Siberian Scientific Bulletin]*. 2013. No. 1 (3). P. 99–102.
- Feder E. *Fraktaly [Fractals]*. Moskva: Mir, 1991. 254 p.
- Fedotchev A.I. Fotoinducirovannyye rezonansnye yavleniya v elektroencefalogramme cheloveka kak funkciya chastoty, intensivnosti i prodolzhitel'nosti stimulyatsii [Photoinduced resonance phenomena in the human electroencephalogram as a function of frequency, intensity and duration of stimulation]. *Biofizika [Biophysics]*. 2001. T. 46 (1). C. 112–117.
- Fedotchev A.I., Bondar A.T. Tonkaya struktura EEG cheloveka pri raznykh chastotah sensornoj stimulyatsii [Fine structure of human EEG at different frequencies of sensory stimulation]. *Sensornyye sistemy [Sensory systems]*. 1993. T. 7 (2). C. 59–66 (in Russian).
- Fedotchev A.I., Bondar A.T. Nespetsificheskiye mekhanizmy adaptatsii TSNS k preryvistym razdrazheniyam, spektral'naya struktura EEG i optimal'nyye parametry ritmicheskikh sensornykh vozdeystviy [Nonspecific mechanisms of CNS adaptation to intermittent stimuli, EEG spectral structure and optimal parameters of rhythmic sensory influences]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk [Advances in the physiological sciences]*. 1996. V. 27 (4). P. 44–62 (in Russian).
- Fedotchev A.I., Bondar A.T., Akoev I.G. Rezonansnye yavleniya ritmicheskoy svetovoy stimulyatsii s razlichnoy intensivnost'yu i chastotoy v EEG cheloveka. [Resonance phenomena of rhythmic light stimulation with different intensity and frequency in human EEG]. *Zhurnal Vysshaya nervnaya deyatel'nost' im. I.P. Pavlova [Journal of Higher Nervous Activity. I.P. Pavlova]*. 2001. T. 51 (1). C. 17–23 (in Russian).
- Kharauzov A.K., Klimuk M.A., Ponomarev V.A., Ivanova L.E., Podvigina D.N. Elektroфизиологическое исследование оциллиаторной активности мозга обезьян макака мулатта [Electrophysiological study of the oscillatory activity of the brain of macaca mulatta monkeys]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii [Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology]*. 2021. V. 57 (3). P. 257–271.
<https://doi.org/10.31857/S0044452921030050> (in Russian).
- Shuster G. *Determinirovannyj haos [Deterministic chaos]*. Moskva: Mir, 1988.
- Adaikkan C., Middleton S.J., Marco A., Pao P.C., Mathys H., Kim D.N.W. Gamma entrainment binds higher-order brain regions and offers neuroprotection. *Neuron*. 2019. V. 102. P. 929–943.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.011>
- Agrawal T., Gupta G.K., Rai V., Carroll J.D., Hamblin M.R. Pre-conditioning with low-level laser (light) therapy: light before the storm. *Dose Response*. 2014. V. 12 (4). P. 619–649.
<https://doi.org/10.2203/dose-response.14-032.Agrawal>
- Aks D., Sprott J. Quantifying aesthetic preference for chaotic patterns. *Empir Stud Arts*. 1996. V. 14 (1). P. 1–16.
- Albarracin R., Natoli R., Rutar M., Valter K., Provis J. 670 nm light mitigates oxygen-induced degeneration in C57BL/6J mouse retina. *BMC Neurosci*. 2013. V. 14. P. 125. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-125>
- Albarracin R., Valter K. 670 nm Red Light Preconditioning Supports Muller Cell Function: Evidence from the White Light-induced Damage Model in the Rat Retina. *Photochem. Photobiol.* 2012. V. 88 (6). P. 1418–1427.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01130.x>
- Anders J.J., Arany P.R., Baxter G.D., Lanzafame R.J. Lightemitting diode therapy and low-level light therapy are photobiomodulation therapy. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019. V. 37. P. 63–65.
<https://doi.org/10.1089/PHOTOB.2018.4600>
- Babiloni C., Babiloni F., Carducci F., Cincotti F., Vecchio F., Cola B., Rossi S., Miniussi C., Rossini P.M. Functional frontoparietal connectivity during short-term memory as revealed by high-resolution EEG coherence analysis. *Behav. Neurosci.* 2004. V. 118. P. 687–697.
<https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.4.687>
- Baldauf D., Desimone R. Neural mechanisms of object-based attention. *Science*. 2014. V. 344. P. 424–427.
<https://doi.org/10.1126/science.1247003>
- Barlow J.S. An electronic method for detecting evoked responses of the brain and for reproducing their average waveforms. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1957. V. 9 (2). P. 340–343.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(57\)90068-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(57)90068-8)
- Barlow J.S. Rhythmic activity induced by photic stimulation in relation to intrinsic alpha activity of the brain in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1960. V. 12 (2). P. 31–326.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(60\)90005-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(60)90005-5)
- Basar E., Emek-Savaş D.D., Guntekin B., Yener G. Delay of cognitive gamma responses in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin*. 2016. V. 11. P. 106–115.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.01.015>
- Begum R., Powner M.B., Hudson N., Hogg C., Jeffery G. Treatment with 670 nm light upregulates cytochrome C oxidase expression and reduces inflammation in an age-related macular degeneration model. *PLoS ONE*. 2013. V. 8. P. e57828.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057828>
- Bell G., Marino A., Chesson A., Struve F. Electrical states in the rabbit brain can be altered by light and electromagnetic fields. *Brain Res*. 1992. V. 570 (1–2). P. 307–15. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90595-z](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90595-z)
- Bergandi L., Silvagno F., Grisolia G., Ponzetto A., Rapetti E., Astori M., Vercesi A., Lucia U. The Potential of Visible and Far-Red to Near-Infrared Light in Glaucoma

- Neuroprotection. *Appl. Sci.* 2021. V. 11. P. 5872. <https://doi.org/10.3390/app11135872>
- Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1929. V. 87. P. 527–570. <https://doi.org/10.1007/BF01797193>
- Bonaconsa M., Colavito V., Pifferi F., Aujard F., Schenker E., Dix S., Grassi-Zucconi G., Bentivoglio M., Bertini G. Cell clocks and neuronal networks: neuron ticking and synchronization in aging and aging-related neurodegenerative disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2013. V. 10 (6). P. 597–608. <https://doi.org/10.2174/15672050113109990004>
- Bondar A., Shubina L. Nonlinear reactions of limbic structure electrical activity in response to rhythmical photostimulation in guinea pigs. *Brain Research Bulletin.* 2018. V. 143. P. 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.10.002>
- Cameron M.A., Al Abed A., Buskila Y., Dokos S., Lovell N.H., Morley J.W. Differential effect of brief electrical stimulation on voltage-gated potassium channels. *J Neurophysiol.* 2017. V. 117 (5). P. 2014–2024. <https://doi.org/10.1152/jn.00915.2016>
- Chan J.W., Chan N.C., Sadun A.A. Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain. *Eye Brain.* 2021. V. 13. P. 21–28. <https://doi.org/10.2147/EB.S293765>
- Chen Y. Zipf's law, 1/f noise, and fractal hierarchy. *Chaos, Solitons & Fractals.* 2012. V. 45 (1). P. 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2011.10.001>
- Cheng W., Law P.K., Kwan H.C., Cheng R.S. Stimulation Therapies and the Relevance of Fractal Dynamics to the Treatment of Diseases. *OJRM.* 2014. V. 3. P. 73–94. <https://doi.org/10.4236/ojrm.2014.34009>
- Cheng Y., Du Y., Liu H., Tang J., Veenstra A., Kern T.S. Photobiomodulation Inhibits Long-term Structural and Functional Lesions of Diabetic Retinopathy. *Diabetes.* 2018. V. 67 (2). P. 291–298. <https://doi.org/10.2337/db17-0803>
- Cheung N., Donaghue K.C., Liew G., Rogers S.L., Wang J.J., Lim S.W., Jenkins A.J., Hsu W., Li Lee M., Wong T.Y. Quantitative assessment of early diabetic retinopathy using fractal analysis. *Diabetes Care.* 2009. V. 32 (1). P. 106–110. <https://doi.org/10.2337/dc08-1233>
- Chung H., Dai T., Sharma S.K., Huang Y.-Y., Carroll J.D., Hamblin M.R. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng.* 2012. V. 40. P. 516–533. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>
- Das M., Das D.K. Molecular mechanism of preconditioning. *IUBMB Life.* 2008. V. 60 (4). P. 199–203. <https://doi.org/10.1002/iub.31>
- Di Ieva A., Esteban F.J., Grizzi F., Klonowski W., Martín-Landrove M. Fractals in the neurosciences, part II: clinical applications and future perspectives. *Neuroscientist.* 2015. V. 21 (1). P. 30–43. <https://doi.org/10.1177/1073858413513928>
- Di Ieva A., Grizzi F., Jelinek H., Pellionisz A.J., Losa G.A. Fractals in the neurosciences, part I: general principles and basic neurosciences. *Neuroscientist.* 2014. V. 20 (4). P. 403–417. <https://doi.org/10.1177/1073858413513927>
- Eells J.T., Wong-Riley M.T., VerHoeve J., Henry M., Buchman E.V., Kane M.P., Gould L.J., Das R., Jett M., Hodgson B.D., Margolis D., Whelan H.T. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion.* 2004. V. 4. P. 559–567. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2004.07.033>
- Eells J.T., Henry M.M., Summerfelt P., Wong-Riley M.T., Buchmann E.V., Kane M., Whelan N.T., Whelan H.T. Therapeutic photobiomodulation for methanol-induced retinal toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003. V. 100 (6). P. 3439–3444. <https://doi.org/10.1073/pnas.0534746100>
- Ellinger F. *Medical Radiation Biology.* Springfield, 1957.
- Falsini B., Riva C.E., Logean E. Flicker-evoked changes in human optic nerve blood flow: relationship with retinal neural activity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002. V. 43. P. 2309–2316.
- Finsen N. *La Phototherapie.* Paris: Carre ed Naud, Finsen Medicinske Lysinstitut de Copenhagen, 1899.
- Gamaleya N.F., Laser Biomedical Research in the USSR. *Laser Applications in Medicine and Biology.* Springer US: Boston, MA, 1977. P. 1–173.
- Gaiarsa J.L., Caillard O., Ben-Ari Y. Long-term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses: mechanisms and functional significance. *Trends Neurosci.* 2002. V. 25 (11). P. 564–70. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(02\)02269-5](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)02269-5)
- Geneva I.I. Photobiomodulation for the treatment of retinal diseases: a review. *Int J Ophthalmol.* 2016. V. 9 (1). P. 145–152. <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.01.24>
- Gerrow K., Triller A. Synaptic stability and plasticity in a floating world. *Curr Opin Neurobiol.* 2010. V. 20 (5). P. 631–9. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.06.010>
- Geula C. Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease: hippocampus and cortical cholinergic innervation. *Neurology.* 1998. V. 51 (1). P. S18. https://doi.org/10.1212/wnl.51.1_suppl_1.s18
- Giacci M., Wheeler L., Lovett S., Dishington E., Majda B., Bartlett C., Thornton E., Harford-Wright E., Leonard A., Vink R., Harvey A.R., Provis J., Dunlop S. Differential effects of 670 and 830 nm red near infrared irradiation therapy: a comparative study of optic nerve injury, retinal degeneration, traumatic brain and spinal cord injury. *PLoS ONE.* 2014. V. 9 (8). P. e104565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104565>
- Giddy J.M. Adaptive plasticity in the retina: protection against acute injury and neurodegenerative disease by conditioning stimuli. *Cond. Med.* 2018. V. 1 (2). P. 85–97.
- Gilbert C.D., Li W. Adult Visual Cortical Plasticity. *Neuron.* 2012. V. 75 (2). P. 250–264. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.06.030>
- Goldberger A.L. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *The Lancet.* 1996; V. 347 (9011). P. 1312–1314. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90948-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90948-4)
- Goldberger A.L. Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Perspect. Biol. Med.* 1997. V. 40. P. 543–561. <https://doi.org/10.1353/pbm.1997.0063>
- Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Harsdorf J.M., Ivanov P.Ch., Peng C.-K., Stanley H.E. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2002. V. 99 (1). P. 2466–2472. <https://doi.org/10.1073/pnas.012579499>
- Goldberger A.L., Ridney D.R., West B.J. Chaos and fractals in human physiology. *Sci. Am.* 1990. V. 262 (2). P. 42–49. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0290-42>

- Guevara Erra R., Perez Velazquez J.L., Rosenblum M. Neural Synchronization from the Perspective of Non-linear Dynamics. *Front Comput Neurosci.* 2017. V. 11. P. 98. <https://doi.org/10.3389/fncom.2017.00098>
- Halley J.M., Inchausti P. The increasing importance of 1/f noise as models of ecological variability. *Fluctuation and Noise Letters.* 2004. V. 4 (2). R1–R26. <http://dx.doi.org/10.1142/S0219477504001884>
- Hastings M.H., Reddy A.B., Maywood E.S. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. V. 4 (8). P. 649–661. <https://doi.org/10.1038/nrn1177>
- Hausdorff J.M., Ashkenazy Y., Peng C.K., Ivanov P.C., Stanley H.E., Goldberger A.L. When human walking becomes random walking: fractal analysis and modeling of gait rhythm fluctuations. *Physica A.* 2001. V. 302. P. 138–147. [https://doi.org/10.1016/s0378-4371\(01\)00460-5](https://doi.org/10.1016/s0378-4371(01)00460-5)
- Hazard C., Kimport C., and Johnson D. (1998–1999). *Fractal Music. Research Project.* Available 1 December 2015 at: <http://www.tursiops.cc/fm/>
- Heinrichs-Graham E., Kurz M.J., Becker K.M., Santamaria P.M., Gendelman H.E., Wilson T.W. Hypersynchrony despite pathologically reduced beta oscillations in patients with Parkinson's disease: a pharmacomagnetoencephalography study. *J. Neurophysiol.* 2014. V. 112. P. 1739–1747. <https://doi.org/10.1152/jn.00383.2014>
- Heiskanen V., Hamblin M.R. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? *Photochem Photobiol Sci.* 2018. V. 17. P. 1003–1017. <https://doi.org/10.1039/c8pp90049c>
- Henrich-Noack P., Sergeeva E.G., Eber T., You Q., Voigt N., Köhler Y., Wagner S., Lazik S., Mawrin Ch., Xu G., Biswas S., Sabel B.A., Kai-Shun Leung Ch. Electrical brain stimulation induces dendritic stripping but improves survival of silent neurons after optic nerve damage. *Scientific Reports.* 2017. V. 7. P. 627. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00487-z>
- Herz D.M., Florin E., Christensen M.S., Reck C., Barbe M.T., Tscheuschler M.K. Dopamine replacement modulates oscillatory coupling between premotor and motor cortical areas in Parkinson's disease. *Cereb Cortex.* 2014. V. 24 (11). P. 2873. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht140>
- Huang T.L., Charyton C. A comprehensive review of the psychological effects of brainwave entrainment. *Altern Ther Health Med.* 2008. V. 14 (5). P. 38–50.
- Iaccarino H.F., Singer A.C., Martorell A.J., Rudenko A., Gao F., Gillingham T.Z. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature.* 2016. V. 540. P. 230–235. <https://doi.org/10.1038/nature20587>
- Ingold N. *Lichtduschen: geschichte einer gesundheitstechnik.* 1890–1975. Zürich. Switzerland: Chronos Verlag, 2015. 280 p. URL: library.oapen.org/handle/20.500.12657/31817
- Ivancic B.T., Ivancic T. Low-level laser therapy improves vision in a patient with retinitis pigmentosa. *Photomed Laser Surg.* 2014. V. 32 (3). P. 181–184. <https://doi.org/10.1089/pho.2013.3535>
- Ivanova E., Yee C.W., Baldoni R., Sagdullaev B.T. Aberrant activity in retinal degeneration impairs central visual processing and relies on Cx36-containing gap junctions. *Exp Eye Res.* 2016. V. 150. P. 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.05.013>
- Jean-Louis G., Zizi F., Lazzaro D.R., Wolintz A.H. Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis. *J Circadian Rhythms.* 2008; 6:1. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-6-1>
- Johnstone D.M., Moro C., Stone J., Benabid A.-L., Mitrofanis J. Turning on lights to stop neurodegeneration: the potential of near infrared light therapy in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Front. Neurosci.* 2016. V. 9. Art. No 500. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00500>
- Kaladchibachi S., Fernandez F. Precision Light for the Treatment of Psychiatric Disorders. *Neural Plast.* 2018. V. 2018. P. 5868570. <https://doi.org/10.1155/2018/5868570>
- Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 1999. V. 49 (1). P. 1–17. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(98\)00219-X](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(98)00219-X)
- Karu T.I., Pyatibrat L.V., Kolyakov S.F., Afanasyeva N.I. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *J Photochem Photobiol B.* 2005. V. 81 (2). P. 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2005.07.002>
- Kim S., Kim S., Khalid A., Jeong Y., Jeong B., Lee S.T., Jung K.H., Chu K., Lee S.K., Jeon D. Rhythmical Photostimulation at Alpha Frequencies Produces Antidepressant-Like Effects in a Mouse Model of Depression. *PLoS One.* 2016. V. 4. 11 (1). P. e0145374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145374>
- Kim S.I., Jeong J., Kwak Y., Kim Y.I., Jung S.H., Lee K.J. Fractal Stochastic Modeling of Spiking Activity in Suprachiasmatic Nucleus Neurons. *J Comput Neurosci.* 2005. V. 19. P. 39–51. <https://doi.org/10.1007/s10827-005-0149-x>
- Klausner G., Troussier I., Canova C.H., Bensadoun R.-J. Clinical use of photobiomodulation as a supportive care during radiation therapy. *Support Care Cancer.* 2022. V. 30. P. 13–19. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06518-w>
- Koenig T., Prichep L., Dierks T., Hubl D., Wahlund L.O., John E.R., Jelic V. Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2005. V. 26 (2). P. 165–171. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.008>
- Koch S., Della-Morte D., Dave K.R., Sacco R.L., Perez-Pinzon M.A. Biomarkers for ischemic preconditioning: finding the responders. *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* 2014. V. 34 (6). P. 933–941. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.42>
- Laaksonen K., Helle L., Parkkonen L., Kirveskari E., Mäkelä J.P., Mustanoja S., Tatlisumak T., Kaste M., Forss N. Alterations in spontaneous brain oscillations during stroke recovery. *PLoS One.* 2013. V. 8. P. e61146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061146>
- Lazarev V.V., Simpson D.M., Schubsky B.M., Deazevedo L.C. Photostimulation in the electroencephalogram of children and adolescents: harmonic structure and relation to the resting state. *Braz J Med Biol Res.* 2001. V. 34 (12). P. 1573–1584. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2001001200010>
- Lee K., Park Y., Suh S.W. Optimal flickering light stimulation for entraining gamma waves in the human brain.

- Sci Rep.* 2021. V. 11. P. 16206.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-95550-1>
- Li Y., Tong Sh., Liu D., Gai Y., Wang X., Wang J., Qui Y., Zhu Y. Abnormal EEG complexity in patients with schizophrenia and depression. *Clin. Neurophysiol.* 2008. V. 119. P. 1232–1241.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.104>
- Lipsitz L.A. Aging as a Process of Complexity Loss. In: Deisboeck T.S., Kresh J.Y. (eds) *Complex Systems Science in Biomedicine. Topics in Biomedical Engineering International Book Series*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-387-33532-2_28
- Liu J., Tong K., Lin Y., Lee V.W.H., So K.F., Shih K.C., Lai J.S.M., Chiu K. Effectiveness of Microcurrent Stimulation in Preserving Retinal Function of Blind Leading Retinal Degeneration and Optic Neuropathy: A Systematic Review. *Neuromodulation*. 2021. V. 24 (6). P. 992–1002. <https://doi.org/10.1111/ner.13414>
- Liu X., Zhang C., Ji Z., Ma Y., Shang X., Zhang Q., Zheng W., Zheng W., Li X., Gao J., Wang R., Wang J., Yu H. Multiple characteristics analysis of Alzheimer's electroencephalogram by power spectral density and Lempel–Ziv complexity. *Cogn. Neurodyn.* 2016. V. 10 (2). P. 121–133.
<https://doi.org/10.1007/s11571-015-9367-8>
- Liu Y.L., Gong S.Y., Xia S.T., Wang Y.L., Peng H., Shen Y., Liu C.F. Light therapy: a new option for neurodegenerative diseases. *Chinese Medical Journal*. 2021. V. 134 (6). P. 634–645.
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001301>
- Lowen S.B., Teich V.C. Fractal renewal processes generate $1/f$ noise. *Physical review A. Atomic, molecular, and optical physics*. 1993. V. 47 (2). P. 992–1001.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.47.992>
- Lowen S.B., Ozaki T., Kaplan E., Saleh B.E.A., Teich M.C. Fractal features of dark, maintained, and driven neural discharges in the cat visual system. *Methods*. 2001. V. 24. P. 377–394.
<https://doi.org/10.1006/meth.2001.1207>
- Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yücel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis. Res.* 2011. V. 51 (2). P. 243–250.
<https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.08.003>
- Mandelbrot B.B. *The Fractal Geometry of Nature*. Freeman: New York, 1983.
- Martorell A., Paulson A.L., Suk H.J., Abdurrob F., Drummond G., Guan W., Young J., Kim D., Kritski O., Barker S., Mangena V., Prince S., Brown E., Chung K., Boyden E.S., Singer A.C., Tsai L.H. Multi-sensory Gamma Stimulation Ameliorates Alzheimer's-Associated Pathology and Improves Cognition. *Cell*. 2019. V. 177 (2). P. 256–271.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.014>
- McDermott B., Porter E., Hughes D., McGinley B., Lang M., O'Halloran M., Jones M. Gamma Band Neural Stimulation in Humans and the Promise of a New Modality to Prevent and Treat Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018. V. 65 (2). P. 363–392.
<https://doi.org/10.3233/JAD-180391>
- McDonagh A.F. Phototherapy: From Ancient Egypt to the New Millennium. *J. Perinatol.* 2002. V. 21 (1). P. S7–S12. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210625>
- Menzler J., Channappa L., Zeck G. Rhythmic ganglion cell activity in bleached and blind adult mouse retinas. *PLoS One*. 2014. V. 9 (8). P. e106047.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106047>
- Mester E., Ludany G., Selyei M., Szende B., Total G.J. The stimulating effect of low power laser rays on biological systems. *Laser Rev.* 1968. V. 1. P. 3.
- McAllister A.K. Cellular and molecular mechanisms of dendrite growth. *Cerebral Cortex*. 2000. V. 10 (10). P. 963–973.
<https://doi.org/10.1093/cercor/10.10.963>
- Najjar R.P., Zeitzer J.M. Temporal integration of light flashes by the human circadian system. *J. Clin. Invest.* 2016. V. 126 (3). P. 938–947.
<https://doi.org/10.1172/JCI82306>
- Natoli R., Valter K., Barbosa M., Dahlstrom J., Rutar M., Kent A., Provis J. 670nm Photobiomodulation as a Novel Protection against Retinopathy of Prematurity: Evidence from Oxygen Induced Retinopathy Models. *PLoS ONE*. 2013. V. 8 (8). P. e72135.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072135>
- Natoli R., Zhu Y., Valter K., Bisti S., Eells J., Stone J. Gene and noncoding RNA regulation underlying photoreceptor protection: microarray study of dietary antioxidant saffron and photobiomodulation in rat retina. *Mol. Vis.* 2010. V. 16. P. 1801–1822.
- Noonan J.E., Lamoureux E.L., Sarossy M. Neuronal activity-dependent regulation of retinal blood flow. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015. V. 43. P. 673–682.
<https://doi.org/10.1111/ceo.12530>
- Notbohm A., Herrmann C.S. Flicker regularity is crucial for entrainment of alpha oscillations. *Front. Human Neurosci.* 2016. V. 10. P. 503.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00503>
- Pantazopoulos H., Gamble K., Stork O., Amir S. Circadian Rhythms in Regulation of Brain Processes and Role in Psychiatric Disorders. *Neural Plast.* 2018. V. 2018. P. 5892657.
<https://doi.org/10.1155/2018/5892657>
- Park Y., Lee K., Park J., Bae J.B., Kim S.-S., Kim D.-W., Woo S.J., Yoo S., Kim K.W. Optimal flickering light stimulation for entraining gamma rhythms in older adults. *Sci Rep.* 2022. V. 12. P. 15550.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-19464-2>
- Passaglia C.L., Troy J.B. Impact of Noise on Retinal Coding of Visual Signals. *J. Neurophysiol.* 2004. V. 92. P. 1023–1033.
<https://doi.org/10.1152/jn.01089.2003>
- Pascual-Leone A., Freitas C., Oberman L., Horvath J.C., Halko M., Eldaief M., Bashir S., Vernet M., Shafi M., Westover B., Vahabzadeh-Hagh A.M., Rotenberg A. Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topogr.* 2011. V. 24. P. 302–315.
<https://doi.org/10.1007/s10548-011-0196-8>
- Peng C.-K., Mietus J., Hausdorff J.M., Havlin S., Stanley H.E., Goldberger A.L. Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat. *Phys. Rev. Lett.* 1993. V. 70. P. 1343–1346.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.70.1343>
- Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J. *Synchronization: A universal concept in nonlinear sciences*. Cambridge, Cambridge University Press, 2003.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511755743>
- Pino O. A randomized controlled trial (RCT) to explore the effect of audio-visual entrainment among psychologi-

- cal disorders. *Acta Biomed.* 2022. V. 92 (6). P. e2021408. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i6.12089>
- Pogosyan A., Gaynor L.D., Eusebio A., Brown P. Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol.* 2009. V. 19 (19). P. 1637–1641. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.07.074>
- Polak K., Schmetterer L., Riva C.E. Influence of flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002. V. 43 (8). P. 2721–2726.
- Porcu A., Riddle M., Dulcis D., Welsh D.K. Photoperiod-Induced Neuroplasticity in the Circadian System. *Neural Plast.* 2018. V. 2018. P. 5147585. <https://doi.org/10.1155/2018/5147585>
- Porciatti V., Ventura L.M. Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J Neuroophthalmol.* 2012. V. 32 (4). P. 354–358. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3182745600>
- Quirk B.J., Desmet K.D., Henry M. Therapeutic effect of near infrared (NIR) light on Parkinson's disease models. *Front. Biosci.* 2012. V. 4. P. 818–823. <https://doi.org/10.2741/E421>
- Rabinovich M.I., Abarbanel H.D. The role of chaos in neural systems. *Neuroscience.* 1998. V. 87 (1). P. 5–14. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00091-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00091-8)
- Rahman S.A., St Hilaire M.A., Chang A.M. Circadian phase resetting by a single short-duration light exposure. *JCI Insight.* 2017. V. 2 (7). P. e89494. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89494>
- Reichenbach A., Bringmann A. New functions of muller cells. *Glia.* 2013. V. 61 (5). P. 651–678. <https://doi.org/10.1002/glia.22477>
- Rieke F., Baylor D.A. Origin and functional impact of dark noise in retinal cones. *Neuron.* 2000. V. 26 (1). P. 181–186. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81148-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81148-4)
- Riva C.E., Falsini B., Logean E. Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow: luminance versus chromatic modulation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. V. 42 (3). P. 756–762.
- Riva C.E., Logean E., Falsini B. Temporal dynamics and magnitude of the blood flow response at the optic disk in normal subjects during functional retinal flicker-stimulation. *Neurosci. Lett.* 2004. V. 356 (2). P. 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.08.069>
- Rodriguez E., George N., Lachaux J.P., Martinerie J., Renault B., Varela F.J. Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature.* 1999. V. 397 (6718). P. 430–433. <https://doi.org/10.1038/17120>
- Rojas J.C., Lee J., John J.M., Gonzalez-Lima F. Neuroprotective effects of near-infrared light in an in vivo model of mitochondrial optic neuropathy. *J Neurosci.* 2008. V. 28. P. 13511–13521. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3457-08.2008>
- Rojas J.C., Gonzalez-Lima F. Low-level light therapy of the eye and brain. *Eye & Brain.* 2011. V. 3. P. 49–67. <https://doi.org/10.2147/EB.S21391>
- Roux F., Wibrat M., Mohr H.M., Singer W., Uhlhaas P.J. Gamma-band activity in human prefrontal cortex codes for the number of relevant items maintained in working memory. *J. Neurosci.* 2012. V. 32. P. 12411–12420. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0421-12.2012>
- Salansky N., Fedotchev A., Bondar A. Responses of the nervous system to low frequency stimulation and EEG rhythms: clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 1998. V. 22 (3). P. 395–409. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(97\)00029-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(97)00029-8)
- Shieh A., Guo S., Cho K.-S., Corraya R.M., Chen D.F., Uthheim T.P. Electrical stimulation as a means for improving vision. *Am J Pathol.* 2016. V. 186. № 11. P. 2783–2797. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.07.017>
- Shin Y.W., O'Donnell B.F., Youn S., Kwon J.S. Gamma oscillation in schizophrenia. *Psychiatry Investig.* 2011. V. 8 (4). P. 288–296. <https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.4.288>
- Siebnner H.R., Ziemann U. Rippling the cortex with high-frequency (>100 Hz) alternating current stimulation. *J. Physiol.* 2010. V. 588 (Pt. 24). P. 4851. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.200857>
- Siever D., Collura T. Audio–Visual Entrainment: Physiological Mechanisms and Clinical Outcomes. In: *Rhythmic Stimulation Procedures in Neuromodulation*. Ed. by J.R. Evans and R.R. Turner. Academic Press, 2017. P. 51–95.
- Silvestre D., Arleo A., Allard R. Internal noise sources limiting contrast sensitivity. *Sci Rep.* 2018. V. 8 (1). P. 2596. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20619-3>
- Srinivasan A., Karuppathal E., Venkatesan K.R., Kalpana R. Brainwave Entrainment through External Sensory Stimulus: A Therapy for Insomnia (1784). *Neurology.* 2020. V. 94 (15).
- Storch D., Gaston K.J., Cepák J. Pink landscapes: 1/f spectra of spatial environmental variability and bird community composition. *Proc Biol Sci.* 2002. V. 269. P. 1791–1796. <https://doi.org/10.1098/rspb.2002.2076>
- Tang H., Vitiello M.V., Perlis M., Mao J.J., Riegel B. A pilot study of audio-visual stimulation as a self-care treatment for insomnia in adults with insomnia and chronic pain. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2014. V. 39 (3–4). P. 219–225. <https://doi.org/10.1007/s10484-014-9263-8>
- Tang J., Herda A.A., Kern T.S. Photobiomodulation in the treatment of patients with non-center-involving diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2014. V. 98. P. 1013–1015. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304477>
- Taylor R.P., Spehar B., Donkelaar P.V., Hagerhall C.M. Perceptual and physiological responses to Jackson Pollock's fractals. *Front Hum Neurosci.* 2011. V. 5. P. 60. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00060>
- Taylor R.P., Spehar B., Wise J.A., Clifford C.W., Newell B.R., Hagerhall C.M., Purcell T., Martin T.P. Perceptual and physiological responses to the visual complexity of fractal patterns. *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci.* 2005. V. 9. P. 89–114.
- Taylor R.P., Sprott J.C. Biophilic fractals and the visual journey of organic Screen-savers. *J Non-Linear Dyn Psychol Life Sci.* 2008. V. 12. P. 117–129.
- Taylor R.P. The Potential of Biophilic Fractal Designs to Promote Health and Performance: A Review of Experiments and Applications. *Sustainability.* 2021. V. 13. P. 823. <https://doi.org/10.3390/su13020823>
- Teich M.C., Heneghan C., Lowen S.B., Ozaki T., Kaplan E. Fractal character of the neural spike train in the visual system of the cat. *J Opt Soc Am A.* 1997. V. 14. P. 529–546. <https://doi.org/10.1364/josaa.14.000529>
- Thut G., Veniero D., Romei V., Miniussi C., Schyns P., Gross J. Rhythmic TMS causes local entrainment of

- natural oscillatory signatures. *Curr Biol.* 2011. V. 21 (14). P. 1176–1185.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.049>
- Traikapi A., Konstantinou N. Gamma Oscillations in Alzheimer's Disease and Their Potential Therapeutic Role. *Front. Syst. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 782399.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.782399>
- Turrigiano G.G. The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. *Cell.* 2008. V. 135 (3). P. 422–435.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.008>
- Uhlhaas P.J., Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2010. V. 11 (2). P. 100–113. <https://doi.org/10.1038/nrn2774>
- Vasseur D.A., Yodanis P. The color of environmental noise. *Ecology.* 2004. V. 85(4). P. 1146–1152.
<https://doi.org/10.1890/02-3122>
- Verrotti A., Tocco A.M., Salladini C., Latini G., Chiarelli F. Human photosensitivity: from pathophysiology to treatment. *Eur J Neurol.* 2005. V. 12 (11). P. 828–841.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01085.x>
- Von Gall C. The Effects of Light and the Circadian System on Rhythmic Brain Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 2778. <https://doi.org/10.3390/ijms23052778>
- Westlake K.P., Hinkley L.B., Bucci M., Guggisberg A.G., Byl N., Findlay A.M., Henry R.G., Nagarajan S.S. Resting state alpha-band functional connectivity and recovery after stroke. *Exp Neurol.* 2012. V. 237. P. 160–169. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.06.020>
- Wilkins A., Veitch J., Lehman B. LED lighting flicker and potential health concerns: IEEE standard PAR1789 update 2010. *IEEE Energy Conversion Congress and Exposition*, 2010. P. 171–178.
<https://doi.org/10.1109/ECCE.2010.5618050>
- Wilkins A.J., Bonanni P., Porciatti V., Guerrini R. Physiology of human photosensitivity. *Epilepsia.* 2004. V. 45 (1). P. 7–13.
<http://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.451009x>
- Williams J., Ramaswamy D., Oulhaj A. 10 Hz flicker improves recognition memory in older people. *BMC Neurosci.* 2006. V. 7 (5). P. 21.
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-21>
- Williams J.H. Frequency-specific effects of flicker on recognition memory. *Neuroscience.* 2001. V. 104. P. 283–286. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00579-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00579-0)
- Yamamoto Y., Hughson R.L. On the fractal nature of heart rate variability in humans: effects of data length and β -adrenergic blockade. *Am. J. Physiol.* 1994. V. 266. R40–R49.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.266.1.r40>
- Yu W.-S., Kwon S.-H., Agadagba S.K., Chan L.-L.-H., Wong K.-H., Lim L.-W. Neuroprotective effects and therapeutic potential of transcorneal electrical stimulation for depression. *Cells.* 2021. V. 10. P. 2492.
<https://doi.org/10.3390/cells10092492>
- Yuvaraj R., Murugappan M. Hemispheric asymmetry non-linear analysis of EEG during emotional responses from idiopathic Parkinson's disease patients. *Cogn. Neurodyn.* 2016. V. 10 (3). P. 225.
<https://doi.org/10.1007/s11571-016-9375-3>
- Zachle T., Rach S., Herrmann C.S. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One.* 2010. V. 5. P. e13766.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013766>
- Zafar S., Sachdeva M., Frankfort B.J., Channa R. Retinal neurodegeneration as an early manifestation of diabetic eye disease and potential neuroprotective therapies. *Curr. Diabetes Rep.* 2019. V. 19 (4). P. 17.
<https://doi.org/10.1007/s11892-019-1134-5>
- Zeck G. Aberrant activity in degenerated retinas revealed by electrical imaging. *Front Cell Neurosci.* 2016. V. 10. P. 25. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2016.00025>
- Zhang Y., Wang C., Sun C., Zhang X., Wang Y., Qi H., He F., Zhao X., Wan B., Du J., Ming D. Neural complexity in patients with poststroke depression: A resting EEG study. *J Affect Disord.* 2015. V. 188. P. 310–318.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.017>
- Zhang Y.S., Guo D., Xu P., Zhang Y., Yao D. Robust frequency recognition for SSVEP-based BCI with temporally local multivariate synchronization index. *Cogn. Neurodyn.* 2016. V. 10. P. 505–511.
<https://doi.org/10.1007/s11571-016-9398-9>
- Zhuang J., Madden D.J., Cunha P., Badea A., Davis S.W., Potter G.G., Lad E.M., Cousins S.W., Chen N.-K., Allen K., Maciejewski A.J., Fernandez X.D., Diaz M.T., Whitson H.E. Cerebral white matter connectivity, cognition, and age-related macular degeneration. *NeuroImage: Clinical.* 2021. V. 30. P. 102594.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102594>
- Zueva M., Spiridonov I., Semenova N., Tsapenko I., Maglakelidze N., Stadelman J. The LED fractal stimulator and first evidence of its application in electroretinography. *Doc. Ophthalmologica.* 2017. V. 135 (Suppl 1). P. 35–36.
<https://doi.org/10.1007/s10633-017-9609-7>
- Zueva M.V. Dynamic fractal flickering as a tool in research of non-linear dynamics of the evoked activity of a visual system and the possible basis for new diagnostics and treatment of neurodegenerative diseases of the retina and brain. *World Appl Sci J.* 2013. V. 4 (27). P. 462–468.
<https://doi.org/10.5829/idosi.wasj.2013.27.04.13657>
- Zueva M.V. Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world. *Front Aging Neurosci.* 2015. V. 7. P. 135.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00135>
- Zueva M.V., Kovalevskaya M.A., Donkareva O.V., Starikova M.A., Karankevitch A.I., Taranov A.A., Antonyan V.B. The impact of complex-structured optical signals on color perception and light sensitivity in patients with suspicion of glaucoma and primary open-angle glaucoma. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2018. V. 9. P. 74. <https://doi.org/10.4172/2155-9570-C8-100>